

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
30 novembre 2000 (30.11.2000)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 00/71118 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>:  
**A61K 31/41**, 31/433, 31/4245, A61P 29/00,  
C07D 271/07, 291/04, 285/08, 413/12

(74) Mandataires: **MARTIN, Jean-Jacques** etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:  
**PCT/FR00/01386**

(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international: 19 mai 2000 (19.05.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:  
99/06366 19 mai 1999 (19.05.1999) FR

(84) États désignés (*regional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*): UNIVERSITE PARIS 7 - DENIS DIDEROT [FR/FR]; 2, place Jussieu, F-75005 Paris (FR).

Publiée:

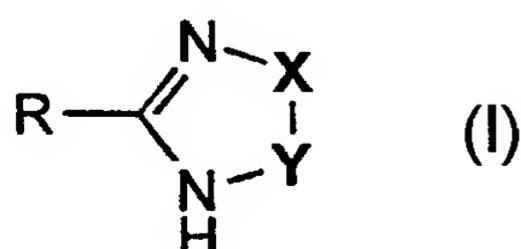
- *Avec rapport de recherche internationale.*
- *Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.*

(72) Inventeurs; et  
(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*): ASSOGBA, Léon [BJ/FR]; 7, rue André Lenotre, F-77950 Maincy (FR). HEYMANS, Françoise [FR/FR]; 50, avenue Jean Jaurès, F-75019 Paris (FR). DONG, Chang-Zhi [CN/FR]; 1, allée Réjane, F-92000 Nanterre (FR). GODFROID, Jean-Jacques [FR/FR]; 20, rue de la Chine, F-75020 Paris (FR).

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

(54) Title: PHOSPHOLIPASE A<sub>2</sub>-SPECIFIC INHIBITING COMPOUNDS

(54) Titre: COMPOSES INHIBITEURS SPECIFIQUES DE LA PHOSPHOLIPASE A<sub>2</sub>



(57) Abstract: The invention concerns novel phospholipase A<sub>2</sub> specific inhibiting compounds of general formula (I). Said novel compounds are capable of acting on PLA<sub>2</sub> and are advantageously PLA<sub>2</sub>snp-specific inhibiting compounds completely inactive towards pancreatic PLA<sub>2</sub>. The invention also concerns a method for preparing said novel compounds, compositions containing them and their use in particular for treating inflammatory pathologies and in cosmetics.

(57) Abrégé: La présente invention concerne de nouveaux composés inhibiteurs spécifiques de la phospholipase A<sub>2</sub> répondant à la formule générale (I). Ces nouveaux composés sont susceptibles d'agir sur les PLA<sub>2</sub> et sont avantageusement des composés inhibiteurs spécifiques de la PLA<sub>2</sub>snp totalement inactifs sur la PLA<sub>2</sub> pancréatique. La présente invention concerne également un procédé de préparation de ces nouveaux composés, des compositions les contenant et leur utilisation notamment en thérapie de pathologies inflammatoires et en cosmétique.

WO 00/71118 A1

COMPOSÉS INHIBITEURS SPECIFIQUES DE LA PHOSPHOLIPASE A<sub>2</sub>

La présente invention concerne de nouveaux composés inhibiteurs spécifiques de la phospholipase A<sub>2</sub>, leur procédé de préparation, des compositions 5 les contenant et leur utilisation notamment en thérapie de pathologies inflammatoires.

Agissant suite à la pénétration dans l'organisme d'agents pathogènes ou encore à des stimuli inflammatoires tels que traumatisme, brûlure ou irradiation, les phospholipases A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) sont des enzymes qui sont impliqués dans beaucoup 10 d'autres processus biologiques et biochimiques englobant l'agrégation plaquettaire, la digestion des lipides d'origine alimentaire et le métabolisme des phospholipides membranaires. La toxicité des venins de serpents, d'abeille *Apis mellifera* et du saurien *Heloderma suspectum* est liée à la présence de PLA<sub>2</sub> dans les sécrétions 15 salivaires. Ces enzymes sont également impliqués dans la transduction de signaux d'origine cellulaire et dans les phénomènes mitotiques.

Les phospholipases appartiennent à la classe des estérases. On y distingue deux sous-classes à savoir, d'une part, les phosphodiésterases regroupant les phospholipases C et D et, d'autre part, les acylhydrolases rassemblant les phospholipases A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> et B.

20 Les phospholipases A<sub>2</sub> sont des enzymes ubiquitaires des organismes eucaryotes supérieurs. Elles hydrolysent de manière spécifique la liaison ester en position sn-2 des phospholipides de la série L, libérant d'une part un acide gras et un lysophospholipide d'autre part.

Quand l'acide gras est l'acide arachidonique (AA), celui-ci est le précurseur 25 majeur des eicosanoïdes (Prostaglandines, Prostacyclines, Thromboxanes, Leucotriènes, etc) encore appelés médiateurs lipidiques de l'inflammation. Quand le lysophospholipide est le lyso-PAF, il peut donner naissance au PAF, autre médiateur important de l'inflammation.

30 La diversité des enzymes dans cette superfamille, leur implication dans nombre de pathologies et surtout leur présence en abondance dans les foyers inflammatoires font aujourd'hui de ces protéines, l'objet d'attentions particulières et, depuis quelques décennies, la cible de plusieurs organismes de recherche.

Les phospholipases sont classées en deux groupes à savoir, d'une part, les phospholipases A<sub>2</sub> extracellulaires ou sécrétées et, d'autre part, les phospholipases A<sub>2</sub> intracellulaires ou cytosoliques.

Les phospholipases A<sub>2</sub> sécrétées forment une famille homogène de 5 protéines dont le poids moléculaire est compris entre 12 et 18 kDa. Ces enzymes possèdent un grand nombre de résidus cystéine établissant des ponts disulfure qui leur confèrent une grande résistance à la dénaturation.

Une centaine d'entre elles a été séquencée. Elles sont toutes formées d'une 10 seule chaîne polypeptidique d'environ 120 acides aminés précédée d'une séquence signal de 20 acides aminés nécessaires à l'excrétion. Même si des différences de séquences peuvent être observées au sein de la structure primaire des PLA<sub>2</sub>, 21 acides aminés et notamment 10 cystéines sont fortement conservés.

Suivant leur origine, on distingue :

- les phospholipases A<sub>2</sub> pancréatiques dont la fonction digestive des 15 phospholipides émulsifiés par les sucs biliaires a été établie;
- les phospholipases A<sub>2</sub> de venins d'insectes et de reptiles connues pour leur rôle dans la digestion des proies. La toxicité (neurotoxicité, myotoxicité, cardiototoxicité) de certaines d'entre elles a été établie;
- les phospholipases A<sub>2</sub> de mammifères présentes dans les fluides corporels 20 et sécrétées par les cellules intervenant dans l'inflammation telles que les plaquettes, les leucocytes polymorphonucléaires et les macrophages.

Selon leur structure primaire les phospholipases A<sub>2</sub> ont été classées en trois groupes :

- les phospholipases A<sub>2</sub> de groupe I (PLA<sub>2</sub>-I) possédant 7 ponts disulfure 25 avec un pont disulfure caractéristique entre les cystéines 11 et 77. Ce groupe rassemble essentiellement les PLA<sub>2</sub> de venin d'Elapidae et d'Hydrophiidae et les PLA<sub>2</sub> pancréatiques de mammifères;
- les phospholipases A<sub>2</sub> de groupe II (PLA<sub>2</sub>-II) caractérisées par un pont disulfure entre les cystéines 50 et C-terminale. Ce groupe englobe les PLA<sub>2</sub> de 30 venins de Crotalidae et de Viperidae ainsi que les PLA<sub>2</sub> sécrétées non pancréatiques de mammifères (snpPLA<sub>2</sub>). Un segment particulier entre les résidus

54 et 66 appelé boucle d'Elapidae permet de distinguer les deux sous-groupes. Comme pour le groupe I, elles possèdent 7 ponts disulfure;

- les phospholipases A<sub>2</sub> de groupe III (PLA<sub>2</sub>-III) possèdent une chaîne polypeptidique de 128 acides aminés avec 4 à 5 ponts disulfure. Ce groupe réunit 5 les PLA<sub>2</sub> des venins d'abeille *Apis mellifera*, et du lézard *Heloderma suspectum*;

- plus récemment, d'autres groupes de PLA<sub>2</sub> ont été décrits. Chez l'homme, les PLA<sub>2</sub> V et X constituent de nouveaux groupes de PLA<sub>2</sub> sécrétées.

Le groupe II des PLA<sub>2</sub> revêt une importance capitale puisqu'il englobe la PLA<sub>2</sub> sécrétée non pancréatique soupçonnée de jouer un rôle dans les pathologies 10 inflammatoires.

En particulier, la PLA<sub>2</sub> sécrétée non pancréatique (PLA<sub>2</sub>snp) joue un rôle primordial dans la propagation et l'amplification de l'inflammation. Dans de nombreux états pathologiques, il existe en effet une corrélation entre le niveau de PLA<sub>2</sub>snp circulante et la sévérité de la maladie. C'est le cas dans le choc septique, 15 que sa cause en soit une infection, une péritonite, la malaria ou même une intoxication à l'aspirine où le taux élevé de cet enzyme contribue au collapsus respiratoire, à l'hypotension, au syndrome de détresse respiratoire et à la mortalité. Dans la polyarthrite rhumatoïde, la PLA<sub>2</sub>snp s'accumule dans le cartilage, la matrice articulaire et extraarticulaire, les chondrocytes et le fluide synovial, et le 20 niveau de cet enzyme dans la circulation est en rapport avec la taille et le nombre d'articulations enflammées. Au niveau des voies respiratoires et du poumon, elle est impliquée dans l'asthme, la rhinite allergique, la lésion aigue du poumon, le syndrome de détresse respiratoire et l'asbestose. Dans le système cardiovasculaire, elle est activée durant l'ischémie et joue un rôle dans le dépôt de 25 lipoprotéines de haute densité dans l'athérosclérose et dans la morbidité cardiovasculaire. Dans le tractus gastrointestinal, on la retrouve en concentration élevée dans la maladie de Crohn, les colites ulcérvatives et les inflammations intestinales ainsi que dans la cirrhose et la pancréatite aigue. Dans le psoriasis, on observe un accroissement de son activité au niveau des lésions de la peau. Enfin, 30 dans le cerveau, elle serait impliquée dans les lésions cellulaires et tissulaires de l'ischémie cérébrale et de la schizophrénie.

L'inflammation est un processus bénéfique pour l'organisme mais qui cependant a tôt fait d'échapper au contrôle du métabolisme et donc de déboucher sur des complications sévères qualifiées de pathologies inflammatoires. Dans le cadre de la lutte contre ces pathologies qui impliquent 5 l'activité des PLA<sub>2</sub> et plus particulièrement celle des PLA<sub>2</sub> sécrétées non pancréatiques, des efforts importants de la recherche scientifique ont permis depuis plusieurs décennies de recenser nombre de molécules capables d'inhiber l'activité des PLA<sub>2</sub>. Ainsi, plusieurs inhibiteurs naturels et synthétiques agissant de façon plus ou moins directe ont montré des activités 10 anti-PLA<sub>2</sub> intéressantes.

Les inhibiteurs indirects agissent soit en modifiant l'organisation du substrat phospholipidique (anesthésiques locaux, antimalariaux, antipsychotiques, antibiotiques) soit en antagonisant le calcium dont l'enzyme a besoin pour fonctionner (bepridil, verapamil).

15 Les inhibiteurs directs agissent par le biais d'une interaction directe avec l'enzyme, qu'elle soit covalente (bromure de parabromophénacyle) ou non (thiélocine A<sub>1</sub>β, analogues phospholipidiques, inhibiteurs synthétiques).

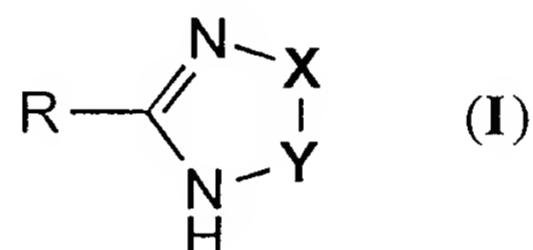
Parmi les produits déjà connus en tant qu'inhibiteurs de l'activité des PLA<sub>2</sub> certains ont montré des propriétés intéressantes en antagonisant cet enzyme, tels 20 que des produits naturels (vitamines A et E, les antioxydants gossipol, quercetine et acide nordihydro-guaïarétique et autres thiélocines, ochnaflavone, héparine, colchicine, cinatrides, acide aristolochique, les peptides duramycine, cinnamycine, protamine lipocortines, cratapotine) ou des produits synthétiques (analogues de produits naturels antiinflammatoires non stéroïdiens classiques : sulindac, tiaramide, 25 indométhacine; antagonistes des leucotriènes; antagonistes de lipoxygénase ou de cycloxygénase; diacylpyrroles; dérivés de l'acide benzoylacrylique).

Cependant, la majorité de ces produits déjà connus ne sont pas spécifiques de la PLA<sub>2</sub>snp de groupe II mais inhibent aussi la PLA<sub>2</sub> pancréatique de groupe I. Certains même ne sont pas spécifiques des PLA<sub>2</sub> mais agissent aussi sur d'autres 30 phospholipases, les PLC et D, ou d'autres enzymes tels que cycloxygénase, lipoxygénase etc.

On a maintenant trouvé de manière tout à fait surprenante et inattendue, compte tenu en particulier de la grande diversité des structures susceptibles d'agir sur les PLA<sub>2</sub>, que certaines nouvelles structures, avantageusement beaucoup plus simples, permettent d'obtenir un degré d'activité inhibitrice des PLA<sub>2</sub> au moins égal 5 sinon supérieur. En outre, ces nouveaux composés peuvent présenter une spécificité jusqu'à 100% sur les enzymes de groupe II.

En particulier, ces nouvelles structures sont avantageusement des composés inhibiteurs spécifiques de la PLA<sub>2</sub>snp totalement inactifs sur la PLA<sub>2</sub> pancréatique.

La présente invention a ainsi pour objet des composés caractérisés en ce 10 qu'ils répondent à la formule générale



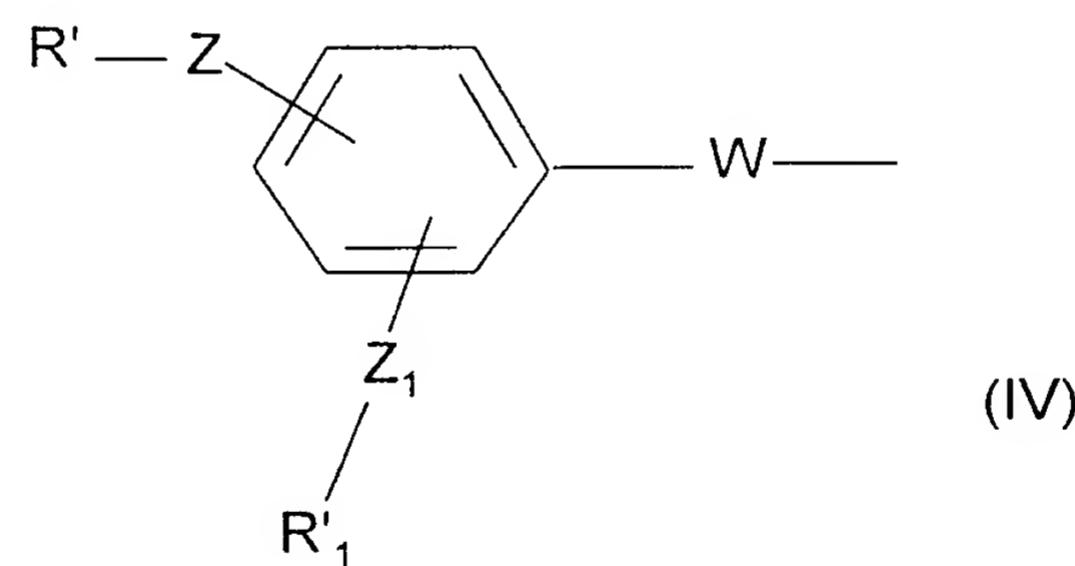
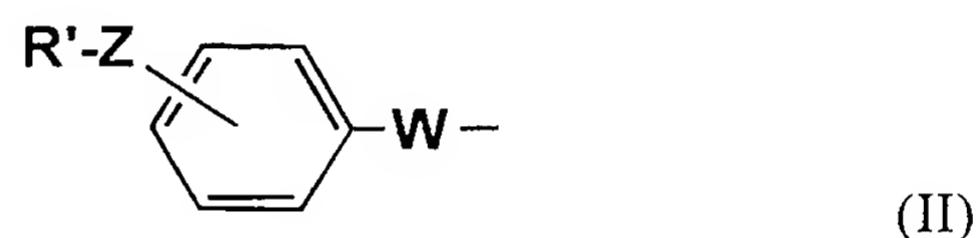
15 dans laquelle :

X est choisi dans le groupe constitué par O, S, NH, NR<sub>o</sub> et CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, R<sub>o</sub> représentant soit un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, soit un groupe alkényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> 20 formant ensemble, avec l'atome de carbone de l'hétérocycle, C=CR<sub>1</sub>'R<sub>2</sub>' avec R<sub>1</sub>' et R<sub>2</sub>', identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle ou hétérocycle aromatique substitué ou non substitué, ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 25 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe alkényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone;

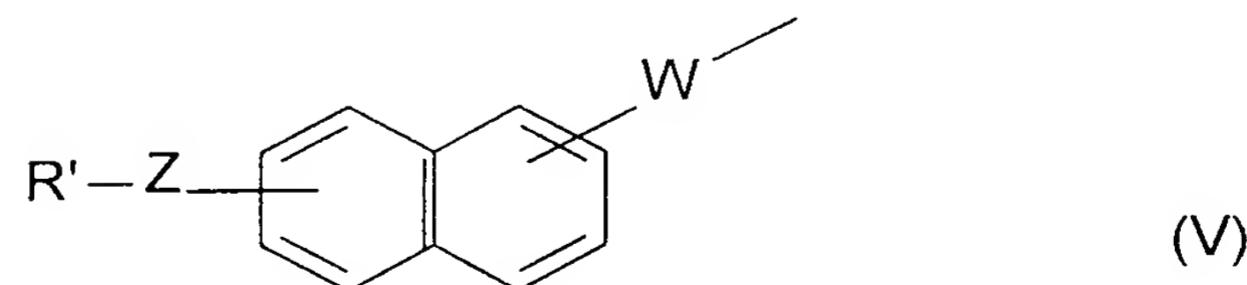
Y est choisi dans le groupe constitué par C=O, C=S, S=O et CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> formant ensemble, avec l'atome de carbone de l'hétérocycle, C=CR<sub>3</sub>'R<sub>4</sub>' avec R<sub>3</sub>' et

R<sub>4'</sub>, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle ou hétérocycle aromatique substitué ou non substitué, ou R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 5 1 à 6 atomes de carbone;

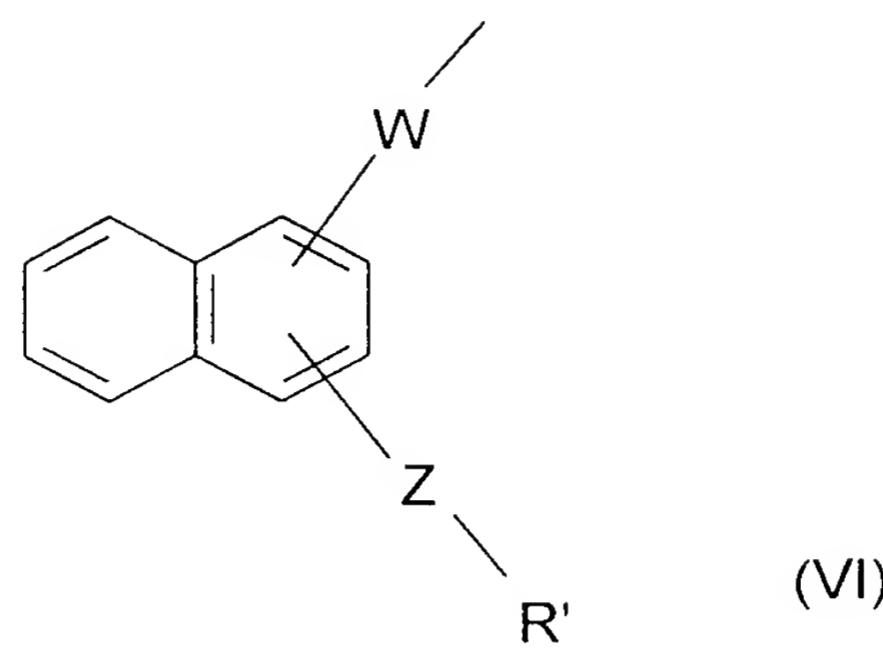
R est choisi dans le groupe constitué par les groupes alkyle linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 19 atomes de carbone, les groupes hydrocarbonés mono- ou polyinsaturés, linéaires ou ramifiés, ayant de trois à 19 atomes de carbone, et les 10 groupes ayant pour formules (II), (IV) à (XIV) :



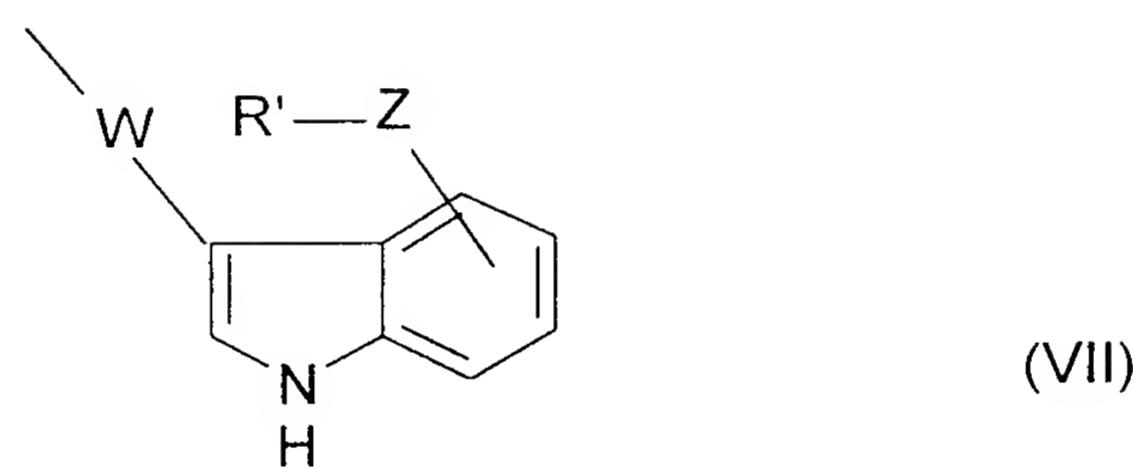
15



7

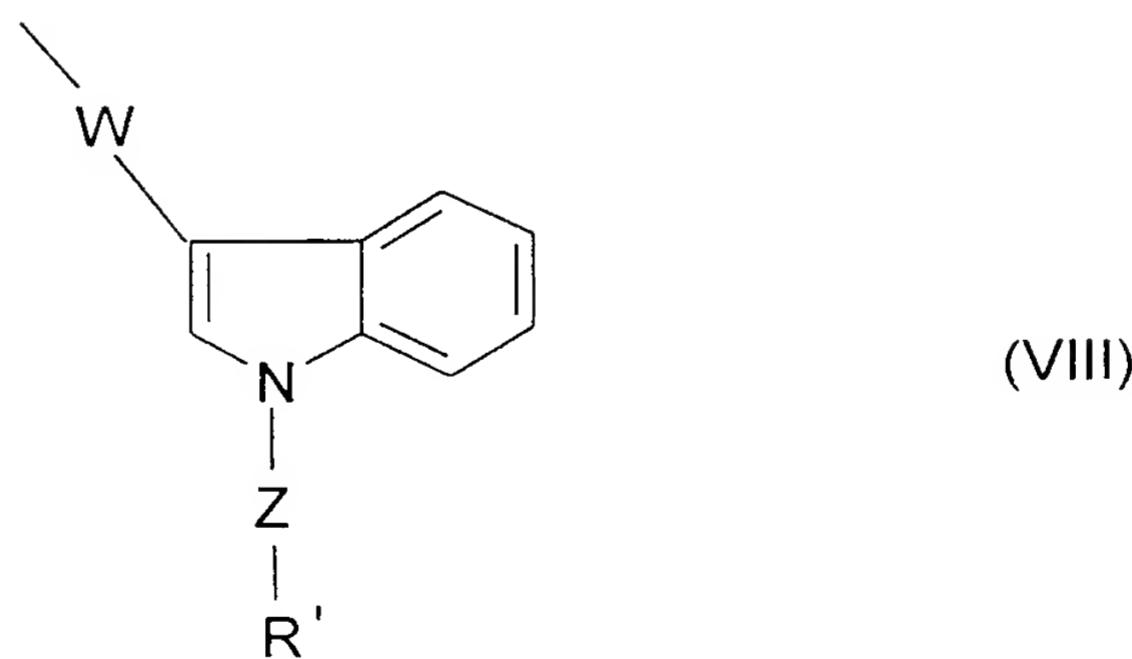


(VI)

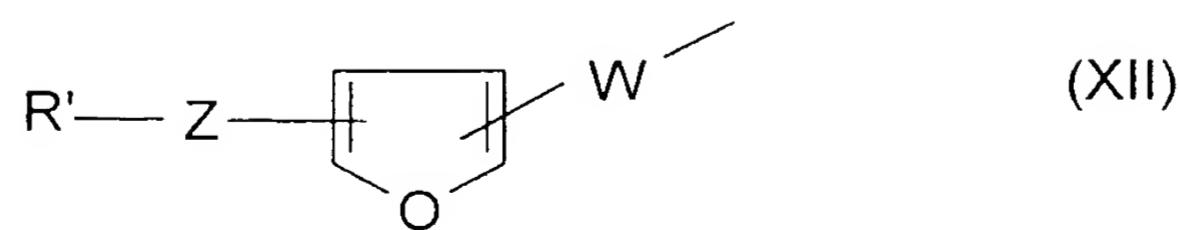
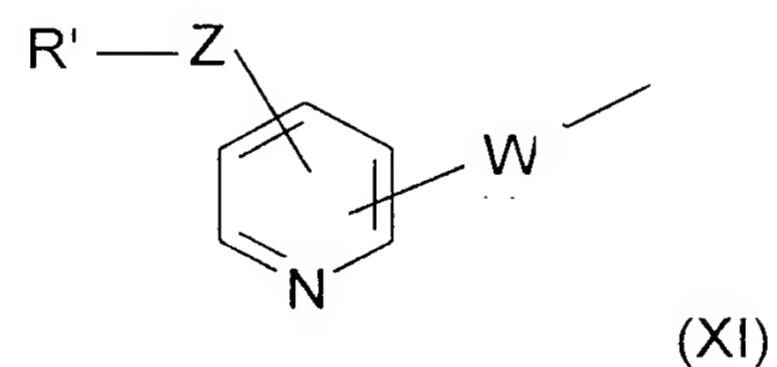
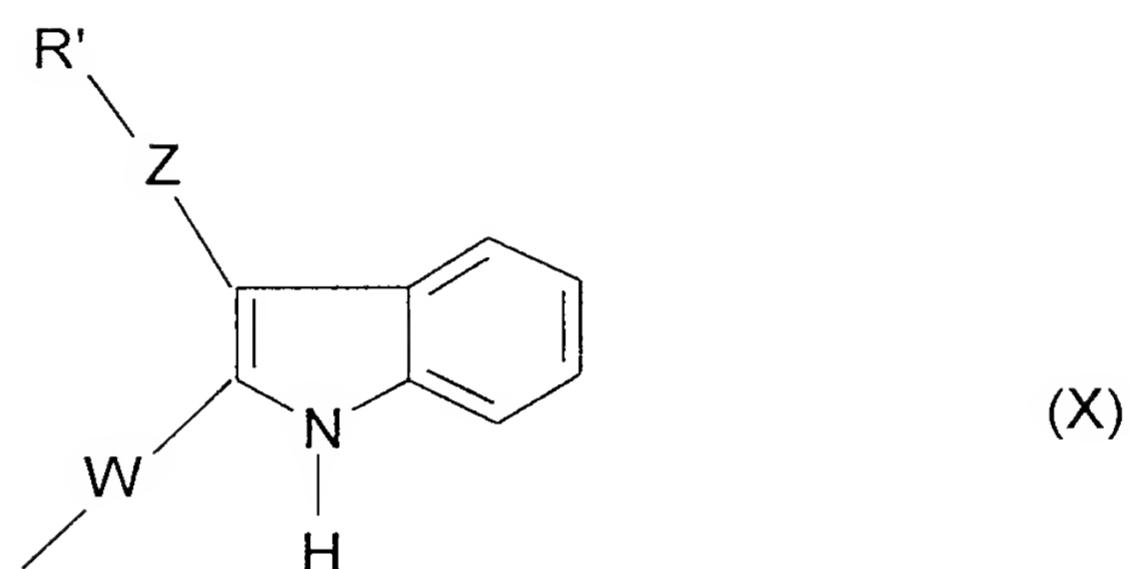
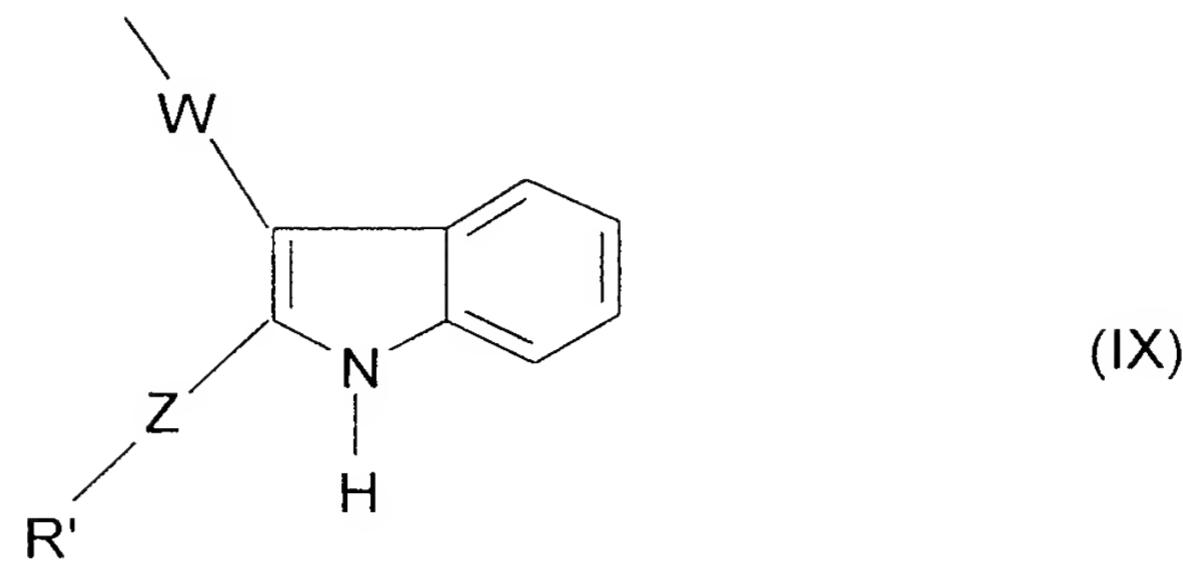


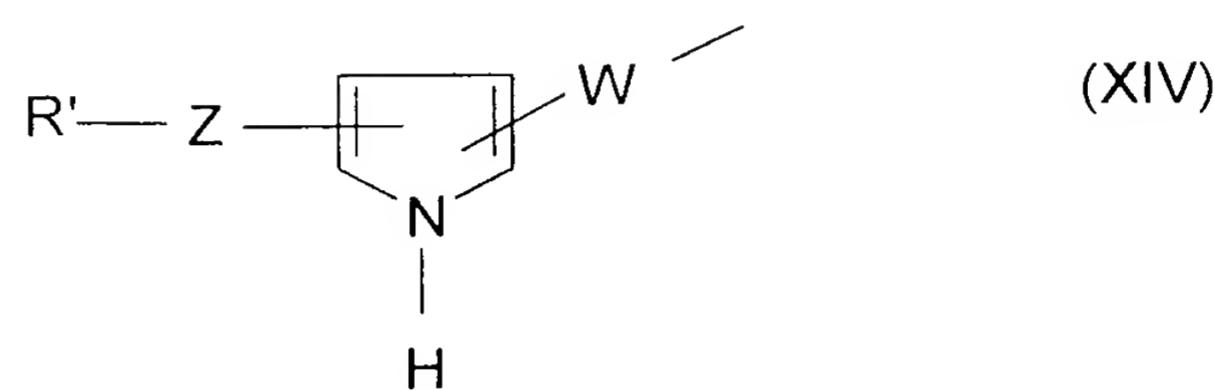
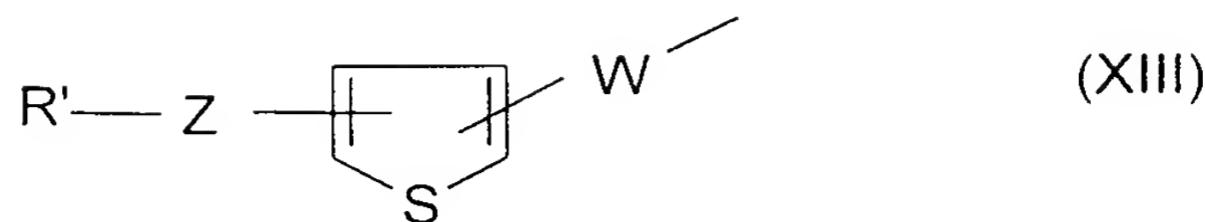
(VII)

5



(VIII)





dans lesquelles formules (II) et (IV) à (XIV)

5

$R'$  est choisi dans le groupe constitué par les groupes alkyle linéaires ou ramifiés, ayant de 1 à 18 atomes de carbone, les groupes polyéther de même longueur, les groupes polyaryle et les groupes aryl-alkyl, aryl-B-alkyl, alkyl-B-alkyl, alkyl-B-aryl et aryl-B-aryl pour lesquels "aryl" représente un groupe aryle ayant de 5 à 10 chaînons, "alkyl" représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 10 atomes de carbone et "B" est choisi dans le groupe constitué par O, S, NH, NR<sub>9</sub>, O-CO, CO-O, NH-CO-O et O-CO-NH avec R<sub>9</sub> représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone;

10 15  $R'_1$  dans la formule (IV) représente l'une des significations possibles de  $R'$  avec  $R'$  et  $R'_1$  étant identiques ou différents,

20 Z est choisi dans le groupe constitué par O, S, Se, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> avec n étant un nombre entier compris entre 1 et 6, et NR<sub>8</sub> où R<sub>8</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 10 atomes de carbone;

Z<sub>1</sub> dans la formule (IV) représente l'une des significations possibles de Z avec Z et Z<sub>1</sub> étant identiques ou différents,

W représente NR<sub>7</sub>, avec R<sub>7</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou W représente (CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>)<sub>m</sub> avec m étant un nombre entier ayant une valeur comprise dans la gamme allant de 0 à 6 et avec, lorsque m est différent de 0, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub>, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

Par "groupe aryle" dans la définition de R', on entend tout composé aryle connu de l'homme du métier, en particulier le groupe phényle, naphtyle, phényl-phényle (ou biphenyle) ou encore un aryle hétérocyclique tel que le groupe indolyle.

Par "groupes polyéther de même longueur", on entend selon l'invention, pour la définition de R', des groupes polyéther, linéaires ou ramifiés, comprenant un nombre de C et/ou O total compris entre 1 et 18.

De préférence, les composés de la formule (I) ci-dessus sont tels que X est O ou S, avec Y est C=O ou S=O lorsque X est O et Y est C=O lorsque X est S.

De préférence également, les composés de la formule (I) ci-dessus sont tels que X est CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> avec R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone ou un groupe alkényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

De préférence également, les composés de la formule (I) ci-dessus sont tels que X est NH ou NR<sub>o</sub>, R<sub>o</sub> représentant soit un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone soit un groupe alkényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

De préférence encore, les composés de la formule (I) ci-dessus sont tels que Y est CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> avec R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

Le groupe R dans les composés de la formule (I) ci-dessus est en particulier un groupe de l'une des formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus où W représente NR<sub>7</sub>, avec R<sub>7</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou W représente (CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>)<sub>m</sub> avec m étant un nombre entier ayant une valeur comprise dans la gamme allant de 1 à 6, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub>,

identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

Le groupe R dans les composés de la formule (I) ci-dessus est en particulier un groupe de l'une des formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus où W est  $(CR_5R_6)_m$  5 avec m étant un nombre entier ayant une valeur comprise dans la gamme allant de 1 à 6 et de préférence de 1 à 3 et R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub>, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 et de préférence de 1 à 3 atomes de carbone.

Par ailleurs, le groupe R dans les composés de la formule (I) ci-dessus 10 représente un groupe de l'une des formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus où W est NR<sub>7</sub> avec R<sub>7</sub> représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 et de préférence de 1 à 3 atomes de carbone.

Selon un mode de réalisation particulier de la présente invention, les 15 composés de la formule (I) ci-dessus sont tels que R est un groupe de l'une des formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus où R' comporte en outre au moins un groupe fonctionnel latéral (c'est-à-dire non en position terminale) et/ou en position terminale (c'est à dire à l'extrémité de R' opposée à celle en liaison avec Z) choisi dans le groupe constitué par les groupes fonctionnels alcool, thiol, acide carboxylique, amine, amide et les sels de ceux-ci.

En particulier, le composé de formule (I) est tel que R est un groupe de 20 formule choisie parmi les formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus, Z représentant NR<sub>8</sub> où R<sub>8</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

En particulier, le composé de formule (I) est tel que X ne peut représenter 25 CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> lorsque Y représente CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>.

En particulier encore, le composé de formule (I) est tel que lorsque R est un groupe de formule choisie parmi les formules (II) à (XIV) ci-dessus, où W est  $(CR_5R_6)_m$  avec m ayant la valeur zéro, alors R' est différent d'un groupe méthyle ou éthyle.

30 Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux de la présente invention les composés de la formule (I) ci-dessus sont choisis dans le groupe constitué par :

- a) la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one;
- b) la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxyphényl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one;
- c) la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxyphénéthyl)-1,2,4[4H ]-oxadiazol-5-one;
- 5 d) la 4,5-dihydro-3-( $\alpha$ -méthyl-4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one;
- e) la 4,5-dihydro-3-( $\alpha,\alpha$ -diméthyl-4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one;
- f) la 2,3-dihydro-2-oxo-4-(4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,3,5[3H]-oxathiadiazole;
- 10 g) la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-thiadiazol-5-one;
- h) la 4,5-dihydro-3-(4-(5-indol-1'-ylpentyloxy)benzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one ;
- i) la 4,5-dihydro-3-(2-méthoxy-4-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one ;
- 15 j) la 4,5-dihydro-3-(4-(14-hydroxytétradécyloxy)benzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one ;
- k) la 4,5-dihydro-3-(4-dodécyloxynaphthyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one ; et
- l) la 4,5-dihydro-3-(4-diheptylaminobenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one.

20 La présente invention a tout particulièrement pour objet les composés de formule (I) tels que décrits ci-dessus, étant entendu que :

- lorsque X est O, S, NH ou NCH<sub>3</sub>, et Y est C=O alors R est différent du groupe éthyle;
- lorsque R est un groupe de formule choisie parmi les formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus, où W est (CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>)<sub>m</sub> avec m ayant la valeur zéro, alors R' est différent d'un groupe méthyle ou éthyle;
- 25 - X ne peut représenter CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> lorsque Y représente CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> ;
- lorsque X est O et Y est S=O alors R est différent d'un groupe alkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> linéaire;
- 30 - lorsque X est O et Y est C=O, alors R est différent du groupe méthyle ou du groupe butyle linéaire;
- lorsque X est S et Y est C=O alors R est différent du groupe méthyle;

- lorsque X est NH et Y est C=O alors R est différent du groupe 2-  
C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH .

Bien entendu, l'homme du métier comprendra à la lecture de la formule générale (I) ci-dessus que les formes tautomères éventuelles des composés respectifs font partie intégrante de la présente invention. On peut citer tout particulièrement les formes tautomères alcool (iminol) dans le cas des dérivés de 1,2,4[4H]-oxadiazol-5-ones.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) décrits ci-dessus.

D'une manière générale, comme cela est illustré par les exemples ci-après, ce procédé de préparation est caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant :

a) soit à faire réagir du chlorhydrate d'hydroxylamine sur un dérivé de formule R-CN où R est défini comme précédemment pour former l'oxime intermédiaire correspondant, puis à soumettre cet oxime à une cyclisation par réaction avec un chlorocarbonate (ou chloroformiate) suivie d'un chauffage à une température suffisante pour obtenir une cyclisation pratiquement complète;

b) soit à faire réagir un halogénure de cyanogène (de préférence du bromure de cyanogène Br-CN) sur un dérivé de formule R-NH<sub>2</sub> où R est défini comme précédemment, pour former le cyanamide substitué correspondant R-NH-CN puis à soumettre ce cyanamide substitué à une cyclisation comme dans a) ci-dessus (réaction avec du chlorhydrate d'hydroxylamine puis cyclisation avec un chlorocarbonate suivie d'un chauffage à une température suffisante pour obtenir une cyclisation pratiquement complète);

c) soit à faire réagir un tri(alkyl en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aluminium (de préférence du triméthylaluminium) et de l'éthylène diamine sur un dérivé de formule R-CO<sub>2</sub>Et où R est défini comme précédemment.

Les produits de départ pour les étapes de procédé ci-dessus peuvent être préparés selon des méthodes bien connues de l'homme du métier (voir en particulier les exemples 1 à 7 et 8 à 13 ci-après).

La présente invention a en outre pour objet une composition caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un des composés de formule générale (I)

décrits ci-dessus étant entendu que X ne peut représenter CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> lorsque Y représente CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>.

Plus particulièrement, cette composition comprend en outre au moins un excipient choisi dans le groupe constitué par les excipients pharmaceutiquement acceptables et les excipients cosmétiquement acceptables.

La présente invention a ainsi pour objet une composition pharmaceutique ou cosmétique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un des composés de formule (I) décrits ci-dessus et en ce qu'elle comprend en outre au moins un excipient choisi dans le groupe constitué par les excipients pharmaceutiquement acceptables et les excipients cosmétiquement acceptables, étant entendu que X ne peut représenter CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> lorsque Y représente CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>.

Lorsque la composition selon l'invention comprend au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable, il s'agit en particulier d'un excipient approprié pour une administration de la composition par voie topique, d'un excipient approprié pour une administration de la composition par voie orale et/ou d'un excipient approprié pour une administration de la composition par voie parentérale.

Enfin, faisant en particulier référence à l'étude d'activité biologique ci-après, la présente invention a encore pour objet un composé de formule générale (I) telle que décrite ci-dessus, pour son utilisation en tant que principe thérapeutiquement actif dans un médicament, étant entendu que X ne peut représenter CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> lorsque Y représente CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>.

Plus particulièrement, l'invention a pour objet l'utilisation d'au moins un composé de formule générale (I) telle que décrite ci-dessus, pour la préparation d'une composition, médicament ou cosmétique, destinée à inhiber l'activité des PLA<sub>2</sub>, en particulier des PLA<sub>2</sub> de groupe II, et de préférence d'une composition, médicament ou cosmétique, destinée à inhiber spécifiquement l'activité des PLA<sub>2</sub> sécrétées non pancréatiques.

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un composé de formule générale (I) telle que décrite ci-dessus, pour la

préparation d'un médicament destiné au traitement de l'inflammation, notamment de l'inflammation chronique et de l'inflammation aiguë, c'est à dire en particulier des pathologies inflammatoires dans lesquelles s'avère être impliquée la PLA<sub>2</sub> sécrétée non pancréatique.

5 Il s'agit donc tout particulièrement des pathologies inflammatoires mentionnées ci-dessus, à savoir la polyarthrite rhumatoïde, le choc septique, que sa cause en soit une infection, une péritonite, la malaria ou même une intoxication à l'aspirine, le collapsus respiratoire, l'hypotension, le syndrome de détresse respiratoire, l'asthme, la rhinite allergique, la lésion aigue du  
10 poumon, l'asbestose, l'ischémie, la morbidité cardiovasculaire, la maladie de Crohn, les colites ulcérvatives, les inflammations intestinales, la cirrhose, la pancréatite aigue, le psoriasis et enfin les lésions cellulaires et tissulaires de l'ischémie cérébrale et de la schizophrénie.

15 La présente invention a enfin pour objet l'utilisation d'au moins un composé de formule générale (I) telle que décrite ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des troubles rhumatismaux.

20 La présente invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un composé de formule générale (I) telle que décrite ci-dessus, pour la préparation d'une composition cosmétique destinée au traitement de l'inflammation, notamment de l'inflammation chronique et de l'inflammation aiguë.

Les exemples suivants sont destinés à illustrer la présente invention et ne doivent en aucun cas être interprétés comme pouvant en limiter la portée.

25 Exemple 1 : Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

(composé de formule (I) dans laquelle X = O, Y = C=O, R = 4-tétradécyloxybenzyle, soit n = 14, m = 1, R<sub>5</sub> = R<sub>6</sub> = H, Z = O)

30 1.1 - Préparation du 4-tétradécyloxyphénylacetonitrile

Dans un ballon de 250 ml, 6 g (45,1 mmoles) de 4-hydroxyphénylacetonitrile sont dissous dans 30 ml d'éthanol absolu. La solution est refroidie dans la glace et

1,9 g (47,3 mmoles) de soude en pastilles dissous dans 20 ml d'éthanol est additionné goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 15 minutes puis l'éthanol est éliminé sous pression réduite. Au résidu repris dans 50 ml de diméthylformamide (DMF), on ajoute goutte à goutte 14,1 ml (47,3 mmoles) de 1-bromotétradécane et le mélange est agité à température ambiante pendant 48 h. Après dilution avec 200 ml d'eau, le produit est extrait avec 200 ml d'acétate d'éthyle et 100 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont lavées à l'eau salée et séchées sur MgSO<sub>4</sub>. Après filtration et évaporation des solvants, on obtient 17,11 g de produit brut et une chromatographie sur colonne de gel de silice utilisant 20% de dichlorométhane dans l'éther (éther de pétrole) comme éluant permet de récupérer 7,09 g de cristaux blancs. Rendement : 48 %. Point de fusion : 64°C. Rf = 0,75 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5:95, v/v).

### 1.2 - Préparation du 4-tétradécyloxyphénylacétamidoxime

Dans un ballon de 500 ml, on mélange 10 g (30,4 mmoles) de 4-tétradécyloxyphénylacetonitrile, 22 g (157,5 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 10,94 g (157,5 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 250 ml d'éthanol absolu. Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 h sous agitation magnétique. La solution est filtrée à chaud et les sels sont rincés à l'éthanol chaud. L'oxime cristallise rapidement en refroidissant. Après filtration et lavage à l'éthanol froid, on obtient 6,5 g de cristaux blancs. Rendement : 59%. Point de fusion : 102°C. Rf : 0,2 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5:95, v/v).

### 1.3 - Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxybenzyl)-

#### 25 1,2,4[4H ]-oxadiazol-5-one

Dans un ballon rodé de 100 ml refroidi dans la glace, on introduit 6,5 g (18 mmoles) de 4-tétradécyloxyphénylacétamidoxime, 1,5 ml (19,7 mmoles) de pyridine et 50 ml de DMF. On ajoute goutte à goutte 3,52 ml (18 mmoles) de chloroformate de 2-éthylhexyle. Après 45 min d'agitation magnétique à 0°C, puis 45 min à température ambiante, le mélange est dilué à l'eau (200 ml) et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau saturée en chlorure de sodium, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée. Le résidu est repris dans 80 ml de xylène et

chauffé à reflux (120°C) pendant 2 h sous agitation magnétique. Le xylène est évaporé à la pompe à palette et la purification du produit sur colonne de gel de silice éluée au dichlorométhane permet d'obtenir 4,9 g du composé terminal. Rendement : 70%. Point de fusion : 121°C. Rf : 0,58 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5:95, v/v).

5

IR (KBr) : 3371 (N-H), 1726 (C=O), 1599, 1515 (C=C), 1460 (C=N) cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HMDS) δ ppm : 7 (d, 2H, H aromatiques), 6,81 (d, 2H, H aromatiques), 3,86 (t, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3,73 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 1,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C-O), 1,28 (large s, 22H, CH<sub>2</sub>), 0,81 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

10

Exemple 2 : Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxyphényl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

(composé de formule (I) dans laquelle X = O et Y = C=O, R = 4-tétradécyloxyphényle, soit n = 14, m = 0, Z = O)

15

### 2.1 - Préparation du 4-tétradécyloxybenzonitrile

Dans un erlenmeyer de 500 ml refroidi dans de la glace, on suspend 20 g (0,5 mole) d'hydrure de sodium (60% dans l'huile de paraffine) dans 100 ml de diméthylformamide (DMF). Le mélange est agité 5 min à 0°C puis 59,5 g (0,5 mole) de 4-cyanophénol dissous dans 100 ml de DMF sont ajoutés goutte à goutte à 4°C. Lorsque le dégagement d'hydrogène s'arrête, on ajoute goutte à goutte et à température ambiante, 139 g (0,5 mole) de bromure de tétradécane et le mélange est agité pendant 7 h à la même température. Le DMF est évaporé et le résidu, repris à l'éther est lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée, évaporée pour donner 139,5 g du nitrile qui cristallise dans l'hexane sous forme de cristaux blancs. Rendement : 95%. Point de fusion : 54,8°C.

### 2.2 - Préparation de la 4-tétradécyloxybenzamidoxime

Elle s'effectue comme dans l'étape 1.2 de l'exemple 1. A partir de 30 g (95,2 mmoles) de 4-tétradécyloxybenzonitrile, 65,6 g (475,2 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 33 g (475,2 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 300 ml d'éthanol absolu, on

obtient 25,1 g de cristaux blancs de l'oxime. Rendement : 76%. Point de fusion : 110°C.

2.3 - Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxyphényl)-1,2,4 [4H]-  
5 oxadiazol-5-one

Elle s'effectue comme dans l'étape 1.3 de l'exemple 1. A partir de 0,5 g (1,44  
mmoles) de 4-tétradécyloxybenzamidoxime, on obtient 0,27 g du composé titre.  
Rendement : 50%. Point de fusion : 151°C.

10 IR (KBr) : 3080 (O-H), forme tautomère, 1730 (C=O), 1616, 1525 (C=C), 1469  
(C=N) cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HMDS) δ ppm : 7,72 (d, 2H, H aromatiques), 7,00 (d,  
2H, H aromatiques), 4,00 (t, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1,71 (quintuplet qt, 2H, CH<sub>2</sub>-C-O), 1,23  
(large s, 22H, CH<sub>2</sub>), 0,82 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

15

Exemple 3 : Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxyphénéthyl)-1,2,4[4H ]-  
oxadiazol-5-one

(composé de formule (I) dans laquelle X = O et Y = C=O, R = 4-  
tétradécyloxyphénéthyle, soit n = 14, m = 2, R<sub>5</sub> = R<sub>6</sub> = H, Z = O)

20

3.1 - Préparation du 3-(4'-tétradécyloxyphényl)propionitrile

Dans un ballon de 250 ml, on dissous 29,4 g (0,2 mole) de 3-(4'-  
hydroxyphényl)propionitrile dans 10 ml d'éthanol absolu à 0°C. Une solution 8,8 g  
(0,2 mole) de soude dans l'éthanol (100 ml) est ajoutée goutte à goutte. Le solvant  
25 est alors chassé sous vide et le culot repris dans 30 ml de diméthylformamide  
(DMF). Le DMF est éliminé à la pompe à palette et le résidu repris à nouveau dans  
200 ml de DMF pour donner une solution à laquelle sont ajoutés goutte à goutte 62,4  
ml (0,2 mole) de 1-bromotétradécane. Après 48 h d'agitation à température  
ambiante, un traitement identique à celui décrit dans la préparation du 2-(4'-  
30 tétradécyloxyphényl)acétonitrile, étape 1.1 de l'exemple 1, permet d'obtenir 64,23 g

de 3-(4'-tétradécyloxyphényl)propionitrile sous forme d'un solide blanc. Rendement : 93,5%. Point de fusion : 58,6-60,5°C.

### 3.2 - Préparation de la 3-(4'-tétradécyloxyphényl)propionamidoxime

En suivant le même protocole que pour l'étape 1.2 de l'exemple 1 mais à partir de 30 g (87,4 mmoles) de 3-(4'-tétradécyloxyphényl)propionitrile, 66,4 g (480,60 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 30,3 g (437 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 500 ml d'éthanol absolu, on obtient 21,21 g de cristaux blancs de l'oxime titre. Rendement : 65%. Point de fusion : 106,2-107,9°C.

10

### 3.3 - Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxyphénéthyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

En suivant le même protocole que celui décrit dans l'étape 1.3 de l'exemple 1, mais à partir de 3,76 g (10 mmoles) de 3-(4'-tétradécyloxyphényl) propionamidoxime, 1,7 ml (21 mmoles) de pyridine et 1,16 ml (10 mmoles) de chloroformate de phényle, on obtient 1,3 g du composé titre. Rendement : 47%. Point de fusion : 101,6-102,5°C.

IR (KBr) : 3136, 3068 (N-H), 2916, 2850 (C-H), 1764 (C=O), 1609, 1514 (C=C), 1471 (C=N), 1242 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HMDS) δ ppm : 7,01 (d, J = 8,6Hz, 2H, H aromatiques), 6,79 (d, 2H, H aromatiques), 3,85 (t, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2,82 (m, 4H, Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C-O), 1,20 (large s, 22H, CH<sub>2</sub>), 0,81 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

### 25 Exemple 4 : Préparation de la 4,5-dihydro-3-(α-méthyl-4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

(composé de formule (I) dans laquelle X = O, Y = C=O, R = α-méthyl-4-tétradécyloxybenzyle, soit n = 14, m = 1, R<sub>5</sub> = Me, R<sub>6</sub> = H, Z = O)

#### 30 4.1 - Préparation du 2-(4'-tétradécyloxyphényl)propionitrile

Dans un ballon de 250 ml, on dissout 3,9 g (10 mmoles) de 4-tétradécyloxyphénylacetonitrile préparé selon le protocole décrit étape 1.1 de l'exemple 1 dans 50 ml de DMF à 0°C. A cette solution est ajoutée une suspension de 0,4 g (10 mmoles) d'hydrure de sodium (60% dans l'huile de paraffine) dans 10 ml de DMF. Le mélange est laissé se rechauffer à la température ambiante et l'agitation poursuivie durant 30 min. A la suspension est alors ajouté 0,63 ml (10 mmoles) d'iodométhane goutte à goutte. L'agitation est maintenue 3h à la température ambiante puis le solvant concentré sous vide à la moitié de son volume. Après dilution avec 50 ml d'eau et deux extractions à l'éther (100 et 50 ml), les phases organiques regroupées sont lavées avec HCl 1N (25 ml), l'eau (2 fois 25 ml), l'eau salée puis séchées ( $MgSO_4$ ). La filtration et l'évaporation du solvant conduisent à l'obtention de 3,55 g d'un solide orangé qui est chromatographié sur colonne de gel de silice éluee avec un mélange dichlorométhane/éther de pétrole (5:95, v/v) pour donner, dans un premier temps, 0,81 g de 2-méthyl-2-(4'-tétradécyloxyphényl)propionitrile, correspondant à la disubstitution du produit de départ, sous forme d'un solide blanc. Rendement : 23%. Point de fusion : 38,5-40,2°C. On élue ensuite 0,52 g de 2-(4'-tétradécyloxyphényl)propionitrile sous forme d'un solide jaunâtre. Rendement : 15%. Point de fusion : 35,1-36,8°C.

20            4.2 - Préparation du 4,5-dihydro-3-( $\alpha$ -méthyl-4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

En suivant le même protocole que dans l'étape 1.2 de l'exemple 1, mais à partir de 0,41 g (1,2 mmoles) de 2-(4'-tétradécyloxyphényl)propionitrile, 0,91 g (6,6 mmoles) de  $K_2CO_3$ , 0,43 g (6,2 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 10 ml d'éthanol absolu, on obtient 0,2 g (44%) de 2-(4'-tétradécyloxyphényl)propionamidoxime. Le traitement de 147 mg (0,39 mmoles) de cet oxime par 0,05 ml (0,62 mmoles) de pyridine et 0,06 ml (0,46 mmoles) de chloroformate de phényle selon le procédé décrit dans l'étape 1.3 de l'exemple 1, et une chromatographie sur colonne de gel de silice utilisant un mélange dichlorométhane/éther de pétrole (80:20, v/v) comme éluant, permettent d'obtenir 69,2 mg de 4,5-dihydro-3-( $\alpha$ -méthyl-4'-tétradécyloxybenzyl-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one. Rendement : 44%. Point de fusion : 93,3-94,5°C.

IR (KBr) : 3431 (N-H), 3195 (O-H), forme tautomère, 2917, 2850 (C-H), 1759, 1747 (C=O), 1611, 1513 (C=C), 1474 (C=N), 1248 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HMDS) δ ppm : 7,11 (d, 2H, H aromatiques), 6,82 (d, 5 2H, H aromatiques), 3,87 (m, 3H, CH<sub>2</sub>O et PhCH), 1,68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C-O), 1,54 (d, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,19 (large s, 22H, CH<sub>2</sub>), 0,81 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

Exemple 5 : Préparation de la 4,5-dihydro-3-(α,α-diméthyl-4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

10 (composé de formule (I) dans laquelle X = O, Y = C=O, R = α,α-diméthyl-4-tétradécyloxybenzyle, soit n = 14, m = 1, R<sub>5</sub> = R<sub>6</sub> = Me, Z = O)

Les étapes 1.2 et 1.3 décrites dans l'exemple 1, mais en partant de 0,5 g (1,4 mmoles) de 2-méthyl-2-(4'-tétradécyloxyphényle)propionitrile obtenu dans l'étape 4.1 de l'exemple 4, conduisent à l'oxime intermédiaire avec un rendement de 87% puis 15 au produit terminal (PMS 1099) avec un rendement de 73% après purification sur colonne de gel de silice utilisant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (90:10, v/v) comme éluant. Point de fusion : 86-87°C.

IR (KBr) : 3098 (O-H), 2918, 2850 (C-H), 1772, 1744 (C=O), 1609, 1513 (C=C), 1474 20 (C=N), 1251 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HMDS) δ ppm : 7,16 (d, 2H, H aromatiques), 6,80 (d, 2H, H aromatiques), 3,85 (t, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1,69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C-O), 1,59 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1,19 (large s, 22H, CH<sub>2</sub>), 0,81 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

25 Exemple 6 : Préparation de la 2,3-dihydro-2-oxo-4-(4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,3,5[3H]-oxathiadiazole

(composé de formule (I) dans laquelle X = O et Y = S=O, R = 4-tétradécyloxybenzyle, soit n = 14, m = 1, R<sub>5</sub> = R<sub>6</sub> = H, Z = O)

A une solution de 2 g (5,5 mmoles) de 4-tétradécyloxyphénylacétamidoxime 30 préparé selon le protocole décrit dans les étapes 1.1 et 1.2 de l'exemple 1, dans 0,8

g (10 mmoles) de pyridine et 100 ml de tétrahydrofurane refroidie dans la glace, est ajouté goutte à goutte, 0,7 g (5,9 mmoles) de chlorure de thionyle dissous dans 20 ml de dichlorométhane. Le mélange est agité et chauffé à 40°C pendant 1 h. Le solvant est ensuite éliminé sous vide et le résidu repris par le dichlorométhane est 5 lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis filtrée et évaporée et le résidu chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange éther de pétrole/dichlorométhane (40:60, v/v) pour conduire à 0,32 g de 2,3-dihydro-2-oxo-4-(4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,3,5[3H]-oxathiadiazole qui cristallise à 0°C dans 50 ml d'un mélange dichlorométhane/éther (1:10, v/v). Rendement : 15%. Point de fusion : 10 91°C.

IR (KBr) : 3214 (N-H), 1606 (C=C), 1377 (S=O) cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HMDS) δ ppm : 7,14 (d, 2H, H aromatiques), 6,84 (d, 2H, H aromatiques), 3,87 (t, 2H, CH<sub>2</sub>O, 3,79 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 1,63 (qt, 2H, CH<sub>2</sub>-C-O), 1,18 (large s, 22H, CH<sub>2</sub>), 0,80 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

Exemple 7 : Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-thiadiazol-5-one

(composé de formule (I) dans laquelle X = S, Y = C=O, R = 4-tétradécyloxybenzyle, soit n = 14, m = 1, R<sub>5</sub> = R<sub>6</sub> = H, Z = O)

A une solution à 0°C de 2 g (5,5 mmoles) de 4-tétradécyloxyphénylacétamidoxime préparé selon le protocole décrit dans les étapes 1.1 et 1.2 de l'exemple 1, dans 50 ml de tétrahydrofurane (THF) anhydre, est ajouté goutte à goutte 1,2 g (6,1 mmoles) de 1,1-thiocarbonyldiimidazole (TCDI, 90%) dissous dans 15 ml de THF anhydre. Le mélange est agité pendant 2 h à température ambiante et sous atmosphère d'argon. Il est ensuite versé sur une suspension de 25 g de silice dans 300 ml d'un mélange de méthanol/dichlorométhane (1:5, v/v). Après agitation 24 h à température ambiante, la silice est filtrée et rincée 3 fois avec le même mélange de solvants. Le filtrat est 25 évaporé à sec et donne 2,9 g d'une huile brune qui est chromatographiée sur 30 colonne de gel de silice éluée par un mélange méthanol/dichlorométhane (0,5:99,5,

v/v). On obtient, après recristallisation dans un mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole (12:60, v/v), 0,37 g du composé titre. Rendement : 17%. Point de fusion : 108-109°C.

5 IR (KBr) : 3434 (N-H), 2919, 2850 (C-H), 1655 (C=O), 1610, 1511 (C=C), 1475 (C=N), 1244 (C-O) cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HMDS) δ ppm : 7,10 (d, 2H, H aromatiques) 6,82 (d, 2H, H aromatiques), 3,89 (t, 2H, CH<sub>2</sub>O ), 3,85 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 1,66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C-O), 1,19 (large s, 22H, CH<sub>2</sub>), 0,81 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

10

#### Exemple 8 : Etude de l'activité biologique

##### 8.1) Généralités

Depuis que leur participation a été largement évoquée dans les phénomènes inflammatoires, les PLA<sub>2</sub> sont depuis quelques années, la cible de recherche des biochimistes.

*In vitro*, plusieurs méthodes permettent d'apprécier l'activité anti-PLA<sub>2</sub> , notamment la technique de marquage au tritium ou au carbone 14 des substrats phospholipidiques, la technique du pH stat, la mesure indirecte de l'activité PLA<sub>2</sub> via l'agrégation plaquettaire, le dosage de l'activité PLA<sub>2</sub> par hémolyse, le dosage de l'activité PLA<sub>2</sub> sur des phospholipides en monocouches, la spectrofluorimétrie, et la spectrophotométrie UV.

Cependant certaines de ces techniques de dosage de l'activité PLA<sub>2</sub> présentent, nonobstant un intérêt certain, des inconvénients qui peuvent parfois limiter leur utilisation. En particulier, ces méthodes impliquent parfois une complexité et sont pour la plupart peu sensibles. Deux méthodes très complémentaires leur ont été préférées, à savoir le dosage fluorimétrique de l'activité PLA<sub>2</sub> et le dosage spectrophotométrique UV, qui seront explicitées plus en détail ci-après

Pour l'essentiel, les phospholipases A2 hydrolysent la liaison ester en position sn-2 des phospholipides et libèrent un acide gras.

L'action des composés a en particulier été évaluée *in vitro* par le dosage de cet acide gras selon la méthode fluorimétrique de Radvanyi et coll. (*Anal. Biochem.* 1989, 177, 103-109), en utilisant un substrat fluorescent: l'acide palmitoyl-2-(10-pyrényldécanoïl)-sn-glycéro-3-phosphatidyl glycérol. Ce dosage fluorimétrique est utilisé en routine depuis sa mise au point par Radvanyi et al.

## 8.2) Matériel et méthodes

### 8.2.1) Matériel

Les principales enzymes utilisées dans ces tests sont:

- les phospholipases A<sub>2</sub> de pancréas de porc et de pancréas de bœuf (groupe I) achetées chez Sigma en conditionnement de 1 mg.
- la sous-unité basique de la PLA<sub>2</sub> de *Crotalus durissus terrificus* (PLA<sub>2</sub>-II), la PLA<sub>2</sub> du venin de *Naja naja atra* (PLA<sub>2</sub>-I), la PLA<sub>2</sub> recombinante humaine (PLA<sub>2</sub>-II), la PLA<sub>2</sub> de plaquettes soniquées de lapin (PLA<sub>2</sub>-II) et la PLA<sub>2</sub> du venin d'abeille (PLA<sub>2</sub>-III); et
- la PLA<sub>2</sub> de pancréas humain (PLA<sub>2</sub>-I).

Comme substrat fluorescent, on a utilisé l'acide palmitoyl-2-(10-pyrényldécanoïl)-sn-glycéro-3-phosphatidyl glycérol tel que celui commercialisé par Interchim en conditionnement de 1 mg.

Les mesures de densité optique ont été réalisées au moyen de microcuvettes plastiques à usage unique telles que celles commercialisées par Polylabo alors que le dosage du substrat fluorescent a été réalisé au moyen de cuves en quartz telles que celles commercialisées par Hellma-France. Les tests de mesure en UV ont été réalisés au moyen d'un spectrophotomètre Unikon 810 Kontron et les tests fluorimétriques ont été faits sur un spectrofluorimètre Kontron

### 8.2.2) Dosage fluorimétrique de l'activité PLA<sub>2</sub> (substrat vésiculaire)

Les PLA<sub>2</sub> hydrolysent la liaison ester en position sn-2 des phospholipides et libèrent un acide gras. Lorsqu'on utilise un substrat synthétique estérifié à cette même position par un acide gras fluorescent, par exemple, l'acide palmitoyl-2-(10-pyrényldécanoïl)-sn-glycéro-3-phosphatidyl glycérol, la fluorescence observée est de type eximère (émission faible à 490 nanomètres : **émission aux alentours de**

490 nm et très faible à 398 nm) lorsque le substrat est sous forme agrégée. Après hydrolyse enzymatique, la fluorescence émise par l'acide gras libéré (acide pyrényl décanoïque) en présence de SAB (Sérum Albumine Bovine, telle que celle commercialisée par Sigma) est exaltée (émission forte à 380 et à 398 nanomètres).

- 5 Le principe du dosage repose sur la mesure de cette différence de fluorescence qui est mise à profit pour étudier la cinétique d'apparition de l'acide gras libéré dans le temps, autrement dit, l'activité PLA<sub>2</sub>. Cette technique est très sensible et utilise un substrat sous forme vésiculaire.

La mesure de l'activité enzymatique est réalisée avec des cuves en polystyrène de 1 cm de largeur dans lesquelles on échantillonne 980 µl de tampon Tris, HCl 50 mM à pH 7,5 ; NaCl 0,5 M, EGTA, 1 mM; substrat 1µM, auxquels sont ajoutés successivement, sous agitation, 10 µl de SAB à 10%, 10 µl d'éthanol ou d'inhibiteur, 10 µl d'enzyme à une concentration donnée et enfin 10 µl de chlorure de calcium 1M (le calcium est nécessaire à l'activité PLA<sub>2</sub>).

- 10 15 L'activité enzymatique se traduit par une courbe dont la pente à l'origine permet de calculer la vitesse initiale de la réaction. Si S<sub>0</sub> est la pente de la courbe en absence de calcium (témoin), S la pente de la courbe en présence de calcium, V le volume en µl de la solution de substrat et F<sub>max</sub> le signal de fluorescence maximale obtenue une fois la réaction enzymatique à son terme, la relation :

20

$$A = 2 \cdot 10^{-4} \times \frac{(S-S_0) \times V}{F_{\max}}$$

permet de calculer l'activité enzymatique (A) en µmoles d'acide gras libéré par minute. L'activité résiduelle en présence d'inhibiteur est alors évaluée par le rapport des pentes obtenues en absence et en présence d'inhibiteur.

25

$$\% \text{ Activité résiduelle} = \frac{(S-S_0) \text{ en présence d'inhibiteur}}{(S-S_0) \text{ en absence d'inhibiteur}} \times 100$$

Les valeurs obtenues reportées en fonction de la concentration de l'inhibiteur utilisé permettent de déterminer sur une échelle semi-logarithmique la valeur de la  $IC_{50}$ , c'est-à-dire la concentration d'inhibiteur qui fait baisser l'activité enzymatique 5 de moitié. Cette valeur qui peut varier suivant la nature de l'enzyme utilisé reflète l'efficacité de l'inhibiteur.

Plus cette valeur de la  $IC_{50}$  est faible, meilleure est l'activité inhibitrice du composé.

Ce test, bien qu'aisé, peut se prêter à quelques artefacts. Ainsi, est-il 10 recommandé de vérifier l'absence d'une fluorescence spontanée de l'inhibiteur et la nature vésiculaire du substrat. Cette vérification a été faite en mesurant la fluorescence après une heure, après addition de concentrations différentes des composés. La constance du signal de fluorescence à ces différentes concentrations d'inhibiteurs élimine la possibilité d'artefact dans l'inhibition.

15 Par ailleurs, les bonnes conditions de mesure de l'activité enzymatique exigent une saturation de l'enzyme. Pour ce faire, toutes les mesures ont été réalisées dans les conditions suivantes (les concentrations données sont des concentrations finales) :

- concentration en substrat :  $10^{-6}\text{M}$ ;
- 20 - concentration de la PLA<sub>2</sub> de pancréas de porc : 5 µg / ml ( $3,57 \cdot 10^{-7}\text{M}$ );
- concentration de la PLA<sub>2</sub> *Naja naja atra* : 25 ng / ml ( $10^{-9}\text{M}$ );
- concentration de la PLA<sub>2</sub> de plaquettes de lapin :  $2 \cdot 10^5$  cellules / µl;
- concentration de la PLA<sub>2</sub> recombinante humaine : 40 ng / ml ( $2 \cdot 10^{-9}\text{M}$ );
- concentration de la PLA<sub>2</sub> du venin de *Crotalus durissus terrificus* : 90 ng / ml 25 ( $6 \cdot 10^{-9}\text{M}$ );
- concentration de la PLA<sub>2</sub> du venin d'abeille : 1 µg / ml ( $7,1 \cdot 10^{-8}\text{M}$ ).

### 8.2.3) Réversibilité par Fluorimétrie

Même si cette exigence n'est pas exhaustive, il est souhaitable de disposer de composés qui inhibent l'activité enzymatique de façon réversible, la finalité étant l'utilisation des inhibiteurs en thérapeutique. La réversibilité des inhibiteurs sur des PLA<sub>2</sub> de groupes I et II a été étudiée en utilisant la méthode de dilution de l'aliquote enzyme-inhibiteur préincubé.

Pour ce faire, l'enzyme est incubé pendant 5 minutes avec l'inhibiteur à la concentration qui induit 70% d'inhibition (cette concentration étant variable avec les inhibiteurs). Des parties aliquotes sont ensuite prélevées et l'activité enzymatique est mesurée, soit dans des cuves contenant l'inhibiteur à différentes concentrations, soit dans une cuve qui en est dépourvue.

Deux cas sont alors possibles:

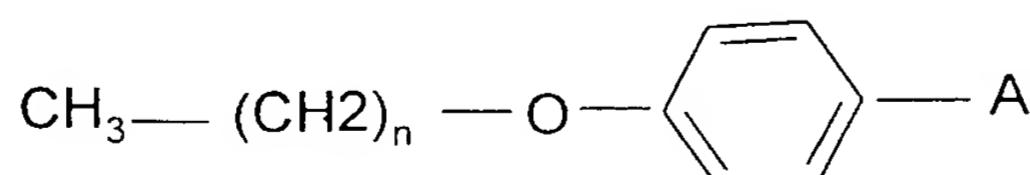
- si l'inhibiteur se fixe de manière réversible sur le site actif de l'enzyme alors la dilution faite dans la deuxième cuve doit restaurer intégralement l'activité enzymatique initiale;
- 15 - si l'inhibiteur se fixe de manière covalente, la dilution pratiquée dans la deuxième cuve ne doit pas faire varier son potentiel inhibiteur. En clair, l'activité mesurée dans cette cuve doit être identique à celle du dosage pratiqué en routine et devrait correspondre à 70% d'inhibition.

## 20 8.3. Résultats

### 8.3.1. Activité inhibitrice

Les résultats sont regroupés dans le Tableau 1 ci-après qui indique les significations respectives de n et A dans la formule (III) de la molécule testée suivante :

25



(III)

			Cl <sub>50</sub> (μM)		
			Groupe I		Groupe II
Composé	n	A	Venin de <i>Naja</i> <i>naja</i>	Pancréas de porc	Plaquettes de lapin*
1 (exemple 1)	13		>100	>100	2
2 (exemple 2)	13		>100	>100	3
3	9		>100	>100	11
4 (exemple 6)	13		>100	>100	13
C1	13		>100	>100	35
C2	13		>100	>100	>100

**Tableau 1 : Activité sur les PLA2 des trois groupes (test fluorimétrique)**

\* (enzyme non purifié)

Une vue globale de ces résultats permet de constater une sélectivité très nette pour les phospholipases A<sub>2</sub> sécrétées de groupe II : les composés actifs et sélectifs sont totalement inactifs pour les enzymes de groupe I et III.

Il est à noter que non seulement cette sélectivité existe mais que le niveau 5 d'activité est très important avec une Cl<sub>50</sub> du composé de l'exemple 1 selon l'invention de 2 µM sur la PLA<sub>2</sub> de lysat de plaquettes de lapin.

On peut constater en outre que le remplacement de l'hydrogène mobile du Composé de l'exemple 1 selon l'invention par un méthyle dans le composé C1 de comparaison abolit totalement l'activité de ce dernier. Cette inaktivité du composé 10 C1 de comparaison illustre clairement l'importance de la fonction NH dans la structure des composés selon l'invention.

Par ailleurs, le remplacement du cycle 1,2,4-oxadiazol-5-one du composé de l'exemple 2 selon l'invention par la 1,3,4-oxadiazol-2-one dans le composé de comparaison C2, ce qui revient à la simple interversion des éléments O et NH, se 15 traduit également par la perte totale de l'activité inhibitrice.

La spécificité du composé de l'exemple 1 pour les enzymes de groupe II a été vérifiée pour les enzymes de groupe II humains et d'autres mammifères. C'est ainsi que ce composé de l'exemple 1 s'est révélé inhibiteur de la PLA<sub>2</sub> recombinante humaine avec une Cl<sub>50</sub> de 3 µM et de la PLA<sub>2</sub> de plaquettes de lapin 20 avec une Cl<sub>50</sub> de 2 µM. En revanche, il est inactif sur les PLA<sub>2</sub> sécrétées de groupe I, qu'elles soient de pancréas de porc, de bœuf ou humain ou de venin de *Naja naja atra*.

Cette spécificité a été également observée avec un test mettant en oeuvre la spectrophotométrie UV (le dosage spectrophotométrique UV est une technique 25 décrite par Reynolds et al dans l'article Reynolds, L.J.; Hughes, L.L. & Dennis, E.A. Analysis of Human Synovial Fluid Phospholipase A<sub>2</sub> on Short Chain Phosphatidylcholine-Mixed Micelles: Development of a Spectrophotometric Assay Suitable for Microtiterplate Reader. *Anal. Biochem.* 1992, 204, 190-197. Ce test a été adapté à l'utilisation d'une sonde thiophospholipidique nouvelle et originale 30 synthétisée au laboratoire et la mise au point de ce dernier test a nécessité de nombreux tâtonnements). D'après ce test spectrophotométrique. Il ressort des résultats que le composé de l'exemple 1 selon l'invention inhibe aussi la PLA<sub>2</sub> de

venin de *Crotalus durissus terrificus* (PLA<sub>2</sub>-II) avec une IC<sub>50</sub> de 0,1 µM et la PLA<sub>2</sub> recombinante humaine avec une IC<sub>50</sub> de 0,4 µM. Aucune activité n'a été notée cependant sur les PLA<sub>2</sub> de *Naja naja*, de pancréas humain, de pancréas de porc et de pancréas de bœuf qui appartiennent au groupe I.

5

### 8.3.2) Réversibilité de l'inhibition

La réversibilité du composé de l'exemple 1 sur la PLA<sub>2</sub> recombinante humaine (groupe II) a été étudiée en utilisant la méthode de dilution de l'Aliquote enzyme-inhibiteur préincubé (voir paragraphe 8.2.3) ci-dessus).

10

Les résultats obtenus avec le composé de l'exemple 1 expriment une restauration totale de l'activité PLA<sub>2</sub> montrant ainsi la réversibilité de l'inhibition. Cette restauration totale de l'activité enzymatique a pu également être vérifiée lors du test par dosage spectrophotométrique UV mentionné ci-dessus.

15

### 8.3.3) Autres résultats - Toxicité

Des études *in vivo* ont permis de montrer que le composé de l'exemple 1 selon l'invention est aussi actif que l'indométacine (anti-inflammatoire de référence) sur l'œdème à la carragénine sur la patte de rat.

20

D'autre part, des tests de cytotoxicité effectués sur des cellules rénales de porc (lignée LLC-PK<sub>1</sub>) ont montré que l'inhibiteur de l'exemple 1 selon l'invention a un très faible potentiel néphrotoxique. Ce composé de l'exemple 1 se révèle aussi particulièrement intéressant au regard de ses effets très discrets sur la production de radicaux NO<sup>•</sup> par les macrophages péritonéaux de souris (lignée RAW 264.7).

25

Enfin des études réalisées sur des lysats cellulaires de macrophages alvéolaires de cobaye montrent que le composé de l'exemple 1 selon l'invention utilisé à 10 µM, inhibe entièrement l'activité des sPLA<sub>2</sub>. Ces enzymes libèrent en effet après hydrolyse des phospholipides du surfactant pulmonaire, des lysophospholipides responsables de pathologies graves au niveau du système respiratoire. Ces résultats suggèrent donc tout particulièrement une utilisation en thérapeutique pulmonaire.

Exemple 9 : Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4-(5-indol-1'-ylpentyloxy)benzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

(composé de formule (I) dans laquelle X = O, Y = C=O, R = 4-(5-indol-1'-ylpentyloxy)benzyl)

5

9.1 – Préparation du 1-(5-bromopentyl)indole

Dans un erlenmeyer de 500 mL, 35 mL de 1,5-dibromopentane, 10 g d'indole et 4,8 g de potasse sont mélangés dans 75 mL de DMF et agités à température ambiante pendant 3 jours. Le mélange est dilué à l'eau et extrait

10 avec de l'éther. Les phases éthérées sont lavées à l'eau, l'eau salée et

séchées sur MgSO<sub>4</sub>. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient 53 g d'une huile jaune. Une chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole, puis éther/éther de pétrole, 5:95, v/v) permet de récupérer 16 g de produit pur sous forme d'une huile jaune. Rendement : 70 %. Rf = 0,45

15 (éther/éther de pétrole, 15:85, v/v).

9.2 – Préparation du 1-(5-(4-cyanométhylphényloxy)pentyl)indole

En suivant le même protocole que celui de l'étape 1.1 de l'exemple 1, mais à

partir de 1,9 g de 4-hydroxyphénylacetonitrile et 4,5 g du 1-(5-

20 bromopentyl)indole, on obtient après purification sur colonne de gel de silice (éther/éther de pétrole, 1:9, v/v), 3,3 g de produit sous forme d'une huile incolore. Rendement : 75 %. Rf = 0,30 (éther/éther de pétrole, 1:1, v/v).

9.3 - Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4-(5-indol-1'-ylpentyloxy)benzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

Elle suit les étapes 1.2 et 1.3 décrites dans l'exemple 1, mais à partir de 2,5 g

de 1-(5-(4-cyanométhylphényloxy)pentyl)indole, l'oxime intermédiaire est

obtenu avec un rendement quantitatif puis le produit terminal, sous forme

d'une huile jaune, avec un rendement de 34 % après purification sur colonne

30 de gel de silice (dichlorométhane, puis acétate d'éthyle/dichlorométhane, 2:98,

v/v).

IR : 3193 (N-H), 1777 (C=O), 1611 (C=C benzénique), 1512 (C=N).

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HMDS)  $\delta$  ppm : 7,56 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,10 (m, 6H), 6,76 (d, 2H), 6,41 (d, 1H) pour les H aromatiques, 4,07 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,82 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3,70 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 1,73 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-C-O}$  et  $\text{CH}_2\text{-C-N}$ ), 1,41 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  central).

5

Exemple 10 : Préparation de la 4,5-dihydro-3-(2-méthoxy-4-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

(composé de formule (I) dans laquelle X = O, Y = C=O, R = 2-méthoxy-4-tétradécyloxybenzyl)

10

10.1 – Préparation du (4-hydroxy-2-méthoxyphényl)acetonitrile

Dans un ballon de 100 mL surmonté d'un réfrigérant, 10 g d'alcool 4-hydroxy-2-méthoxybenzylique et 3,5 g de cyanure de sodium sont chauffés dans 50 mL de DMF à  $90 \pm 10^\circ\text{C}$  sous agitation magnétique pendant 24 h. Après l'ajout de

15

5 mL de soude à 20 % dans le ballon, le solvant est chassé sous vide à la pompe à palette. Le résidu repris dans l'eau est acidifié avec 30 mL d'acide acétique sous la protection d'un piège à NaOH et extrait avec de l'éther. Les phases éthérées sont lavées à l'eau, l'eau salée et séchées sur  $\text{MgSO}_4$ . Après filtration et évaporation du solvant, on obtient 9,36 g d'un produit huileux qui est chromatographié sur colonne de gel de silice (éther de pétrole, puis éther/éther de pétrole, 3:7, v/v) conduisant à l'obtention de 5,75 g du produit pur sous forme d'un solide incolore. Rendement : 55 %.  $R_f = 0,55$  (AcOEt/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1:9, v/v). Point de fusion : 58°C.

20

25 10.2 – Préparation du (2-méthoxy-4-tétradécyloxyphényl)acetonitrile

Selon le même protocole que pour l'étape 1.1 de l'exemple 1 et à partir de 2,5 g de (4-hydroxy-2-méthoxyphényl)acetonitrile et 4,25 g de 1-bromotétradécane, on obtient après purification sur colonne de gel de silice (éther/éther de pétrole, 5:95, v/v), 2,3 g du produit sous forme d'un solide blanc. Rendement : 42 %.  $R_f = 0,20$  (éther/éther de pétrole, 3:7, v/v). Point de fusion : 58°C.

10.3 - Préparation de la 4,5-dihydro-3-(2-méthoxy-4-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

Elle suit les étapes 1.2 et 1.3 décrites dans l'exemple 1, mais à partir de 2,2 g du (2-méthoxy-4-tétradécyloxyphényl)acetonitrile, l'oxime intermédiaire est

5 obtenu avec un rendement de 71 % puis le produit terminal, sous forme des cristaux laineux et ocres, avec un rendement de 44 % après purification sur colonne de gel de silice (AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2:98, v/v) et puis une recristallisation (AcOEt/hexane). Point de fusion : 104,2°C.

IR (KBr) : 3217 (N-H), 1762 (C=O), 1589 (C=C aromatique), 1520 (C=N).

10 RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HMDS) δ ppm : 6,70 (s, 2H, H aromatiques), 6,66 (s, 1H, H aromatique), 3,88 (t, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3,78 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 3,70 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 1,74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C-O), 1,19 (m, 22 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>), 0,81 (t, 3H, , C-CH<sub>3</sub>).

Exemple 11 : Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4-(14-hydroxytétradécyloxy)benzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

15 (composé de formule (I) dans laquelle X = O, Y = C=O, R = 4-(14-hydroxytétradécyloxy)benzyl)

11.1 – Préparation du 14-bromotétradécan-1-ol

20 Elle est effectuée avec un système d'extraction continue. Dans le ballon A sont introduits 10 g de 1,14-dihydroxytétradécane, 50 mL d'heptane et 240 mL d'acide bromhydrique à 42 % et dans le ballon B, 50 mL d'heptane. Le ballon A est ensuite chauffé à 90°C et le ballon B à l'ébullition de l'heptane pendant 18 h. La phase organique est diluée avec 150 mL d'éther pour dissoudre le précipité dans l'heptane refroidi à la température ambiante. Cette solution est ensuite refroidie à -20°C pour donner 3,4 g (34 %) du diol de départ sous forme cristalline. Le filtrat est évaporé à sec et le résidu jaune (7,86 g) chromatographié sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éther de pétrole, 1:1, v/v), puis recristallisé (heptane) conduit à l'obtention de 6,64 g de cristaux blancs.

25 Rendement : 52 %. Rf = 0,23 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3:97, v/v). Point de fusion : 42,0-43,4°C.

**11.2 – Préparation du 2-(14-bromotétradécyloxy)pyrane**

Le 14-bromotétradécan-1-ol (6 g) est dissout dans 80 mL d'éther anhydre dans un erlenmeyer de 250 mL refroidi à 0°C et surmonté d'un réfrigérant muni d'une garde à CaCl<sub>2</sub>. A cette solution sont ajoutés successivement 2 gouttes d'acide chlorhydrique concentré et 2,2 mL de 3,4-dihydro-2H-pyrane goutte à goutte. La solution est agitée à 0°C pendant 2 h, à la température ambiante pendant une nuit, puis chauffée au reflux pendant 39 h. Le mélange réactionnel est dilué avec 100 mL d'éther et 150 mL d'acétate d'éthyle, puis lavé avec une solution de NaHCO<sub>3</sub> (10 %), à l'eau et à l'eau saturée de NaCl.

Après séchage sur MgSO<sub>4</sub> et évaporation des solvants, 8,2 g d'une huile jaunâtre sont obtenus et chromatographiés sur colonne de gel de silice, aboutissant à l'obtention de 7,5 g d'un liquide incolore. Rendement : 97 %. Rf = 0,50 (éther/éther de pétrole, 3:7, v/v).

**11.3 - Préparation du (4-(14-pyran-2'-yloxytétradécyloxy)phényl)acétonitrile**

Selon le même protocole que pour l'étape 1.1 de l'exemple 1 et à partir de 6,0 g de 2-(14-bromotétradécyloxy)pyrane et 2,22 g de 4-hydroxyphénylacétonitrile, on obtient après purification sur colonne de gel de silice (éther/éther de pétrole, 1:19, puis 1:9, v/v), 4,15 g d'un solide blanc. Rendement : 61 %. Rf = 0,25 (éther/éther de pétrole, 3:7, v/v). Point de fusion : 46,0-47,0°C.

**11.4 - Préparation du (4-(14-pyran-2'-yloxytétradécyloxy)phényl)acétamidoxime**

Cet acétamidoxime est obtenu selon le protocole décrit pour l'étape 1.2 de l'exemple 1 en partant de 2,8 g du (4-(14-pyran-2'-yloxytétradécyloxy)phényl)acétonitrile avec un rendement de 57 % après purification sur colonne de gel de silice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2:98, v/v). Rf = 0,16 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5:95, v/v). Point de fusion : 89,0-90,2°C.

11.5 - Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4-(14-pyran-2'-yloxytétradécyloxy)phényl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

Le même protocole que pour l'étape 1.3 de l'exemple 1, mais en partant de 1,4 g de (4-(14-pyran-2'-yloxytétradécyloxy)phényl)acétamidoxime, est utilisé pour synthétiser ce composé. On obtient 1,80 g de produit brut qui est utilisé pour l'étape suivante sans purification.

11.6 - Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4-(14-hydroxytétradécyloxy)phényl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

10 Le produit brut obtenu à l'étape 11.5 est chauffé à 55°C dans 30 mL d'éthanol en présence de 76 mg d'APTS pendant une nuit. Après évaporation du solvant, une chromatographie sur colonne de gel de silice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:99, v/v), puis une recristallisation (CHCl<sub>3</sub>) permettent d'obtenir 0,82 g de cristaux blancs. Rendement : 66 %. Point de fusion : 129,0-129,5°C.

15 IR (KBr) : 3362 (O-H, N-H), 1839 (C=O), 1600 (C=C arom), 1517 (C=N). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, HMDS) δ ppm : 7,12 (dt, 2H, H aromatiques), 6,82 (dt, 2H, H aromatiques), 3,89 (t, 2H, CH<sub>2</sub>OPh), 3,72 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 3,49 (t, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 1,71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C-OPh), 1,47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C-OH), 1,21 (m, 20H, (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>).

20

Exemple 12 : Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4-dodécyloxynaphthyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

(composé de formule (I) dans laquelle X = O, Y = C=O, R = 4-dodécyloxynaphthyl)

25

12.1 – Préparation du 1-dodécyloxynaphtalène

La dodéylation du 1-naphthol est réalisée en suivant le même protocole que celui de l'étape 1.1 de l'exemple 1, mais à partir de 8 g de 1-naphthol et 14,8 mL de 1-bromododécane. On obtient après recristallisation à -20°C

30 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:1, v/v) 12,10 g d'un liquide rose. Rendement : 69 %. Rf = 0,60 (éther/éther de pétrole, 5:95, v/v).

### 12.2 – Préparation du (4-dodécyloxynaphthyl)acétonitrile

Dans un erlenmeyer de 100 mL refroidi à 0°C sont introduits le paraformaldéhyde (0,35 g), le 1-dodécyloxynaphtalène (3,00 g) et l'acide bromhydrique à 30 % dans l'acide acétique glacial (45 mL). Au bout de 2,5 h d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel est versé sur un mélange éther/glace et l'ensemble agité pendant 1 h. Après décantation, lavages basiques (2 x 20 mL de soude à 20 %), puis à l'eau jusqu'à neutralité et séchage sur MgSO<sub>4</sub>, on obtient 3 g de 1-bromométhyl-4-dodécyloxynaphtalène qui sont utilisés dans l'étape suivante sans purification.

Le dérivé bromé (3 g) obtenu est agité avec le cyanure de sodium (0,44 g) dans 50 mL de DMF pendant 18 h. Le solvant est chassé sous vide et le résidu repris dans du dichlorométhane. Après lavage à l'eau et séchage sur MgSO<sub>4</sub>, on obtient 3,2 g de produit brut qui sont purifiés sur colonne de gel de silice pour donner 0,40 g de produit contenant peu d'impureté. Rendement : 12 %. Rf : 0,45 (éther/éther de pétrole, 1:4, v/v).

### 12.3 - Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4-dodécyloxynaphthyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

Elle suit les étapes 1.2 et 1.3 décrites dans l'exemple 1, mais à partir de 0,4 g du (4-dodécyloxynaphthyl)acétonitrile, l'oxime intermédiaire est obtenu avec un rendement de 30 % puis le produit terminal, sous forme de cristaux blancs, avec un rendement de 18 % après purification sur colonne de gel de silice (AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2:98, v/v), puis une recristallisation (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éther de pétrole, 1:6, v/v). Point de fusion : 111,8°C

IR (KBr) : 3150 (N-H), 1769 (C=O), 1589 (C=C aromatique), 1512 (C=N).

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HMDS) δ ppm : 9,31 (s large, 1H, NH), 8,27 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 6,86 (d, 1H) pour les H aromatiques, 4,12 (s, 2H, NaphCH<sub>2</sub>), 4,04 (t, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1,85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C-O), 1,20 (m, 18H, (CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>), 0,81 (t, 3H, , CH<sub>3</sub>).

Exemple 13 : Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4-diheptylaminobenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

(composé de formule (I) dans laquelle X = O, Y = C=O, R = 4-diheptylaminobenzyl)

5

13.1 – Préparation du (4-diheptylaminophényl)acétonitrile chlorhydraté

A une solution de 4-cyanométhylaniline (2,0 g) dans 70 mL d'acétonitrile sont ajoutés K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,3 g) et du 1-bromoheptane (4,8 mL). Le mélange réactionnel est chauffé au reflux sous agitation magnétique pendant 3 semaines. Le solvant est chassé sous vide et le résidu repris dans 200 mL d'éther est lavé à l'eau, et à l'eau saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub> et évaporation du solvant, on obtient, après purification sur colonne de gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éther de pétrole, 1:4, v/v) et chlorhydratation, 1,0 g d'un sel blanc. Rendement : 18 %. R<sub>f</sub> = 0,25 pour l'amine (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éther de pétrole, 1:4, v/v). Point de fusion :

15 95,2°C.

13.2 –Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4-diheptylaminobenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

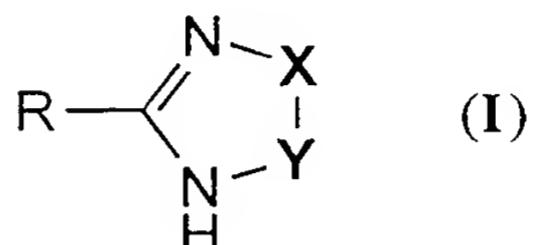
Elle suit les étapes 1.2 et 1.3 décrites dans l'exemple 1, mais à partir de 20 1,0 g de 4-diheptylaminophénylacétonitrile chlorhydraté, l'oxime intermédiaire est obtenu avec un rendement quantitatif, puis le produit terminal, sous forme de cristaux blancs, avec un rendement de 47 % après purification sur colonne de gel de silice (AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2:98, v/v). Point de fusion du produit chlorhydraté recristallisé (MeOH/éther, 1:10, v/v) : 120,8°C

25 IR (KBr) : 3436 (N-H), 2467 (C=C aromatique), 1771 (C=O), 1509 (C=N).

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HMDS) δ ppm : 12,7 (s large, 1H, NH), 11,9 (s large, 1H, NH), 7,71 (s large, 2H, H aromatiques), 7,62 (s large, 2H, H aromatiques), 3,98 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 3,43 (s large, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3,20 (s large, 2H, CH<sub>2</sub>N), 1,73 (s large, 4H, (CH<sub>2</sub>-C)<sub>2</sub>N), 1,08 (s large, 16H, (CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>), 0,75 (t, 6H, 30 2CH<sub>3</sub>).

Revendications

1. Utilisation d'au moins un composé répondant à la formule générale



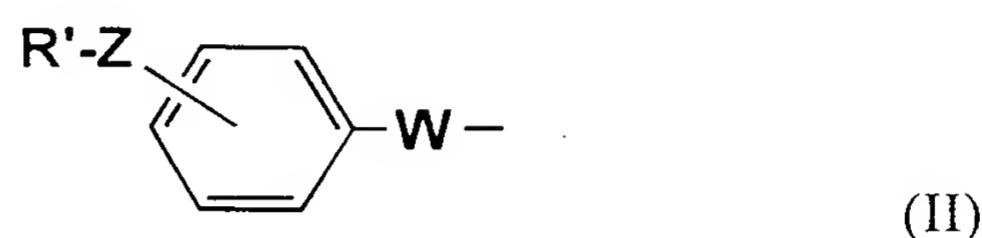
5

dans laquelle :

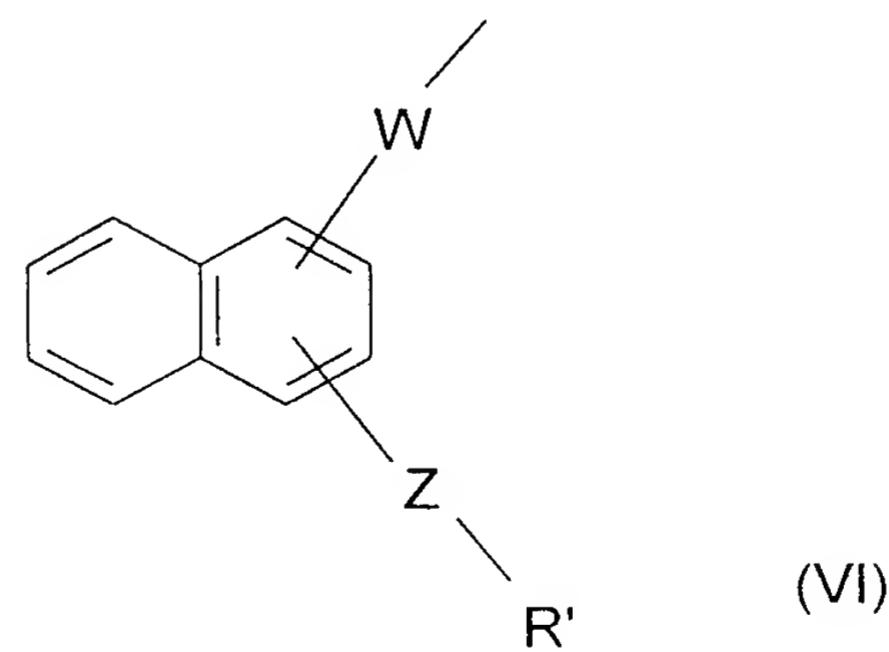
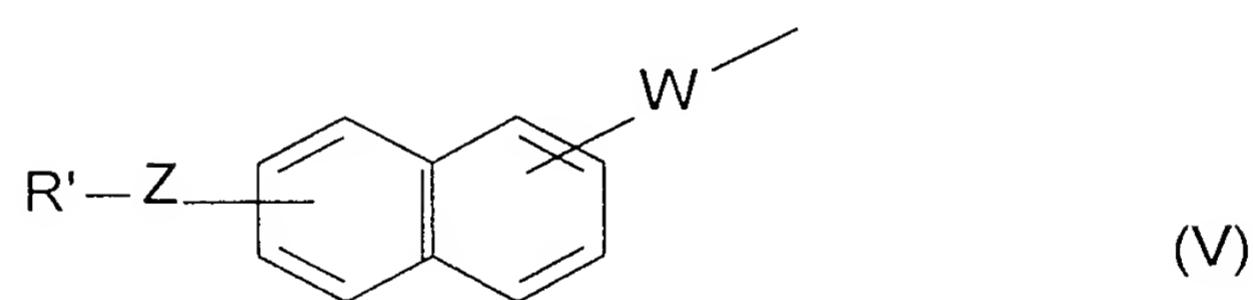
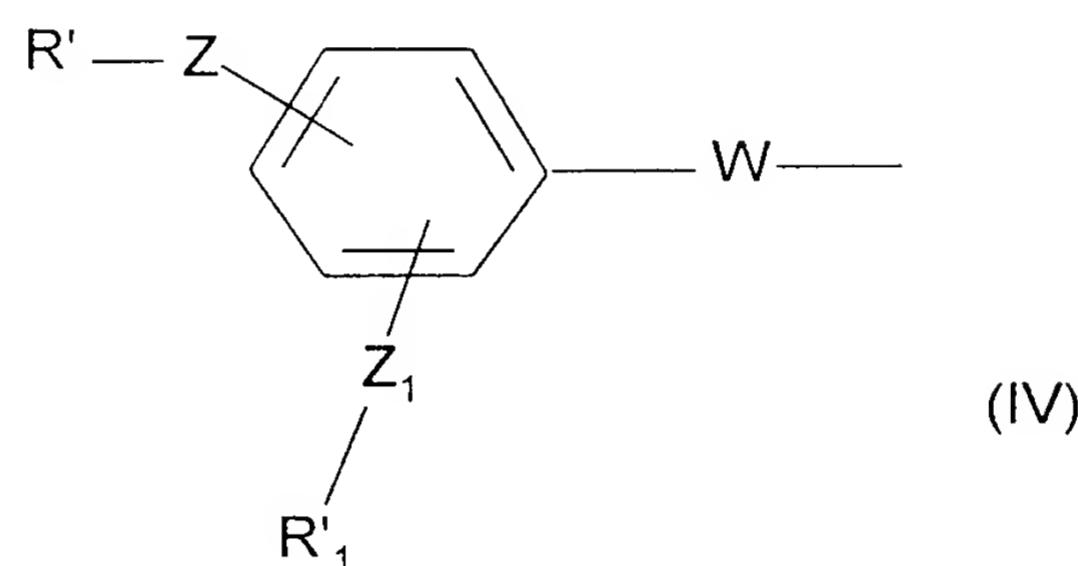
- X est choisi dans le groupe constitué par O, S, NH, NR<sub>o</sub> et CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, R<sub>o</sub> représentant soit un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, soit un groupe alkényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> formant ensemble, avec l'atome de carbone de l'hétérocycle, C=CR<sub>1</sub>'R<sub>2</sub>' avec R<sub>1</sub>' et R<sub>2</sub>', identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle ou hétérocycle aromatique substitué ou non substitué, ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe alkényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone;
- Y est choisi dans le groupe constitué par C=O, C=S, S=O et CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> formant ensemble, avec l'atome de carbone de l'hétérocycle, C=CR<sub>3</sub>'R<sub>4</sub>' avec R<sub>3</sub>' et R<sub>4</sub>', identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle ou hétérocycle aromatique substitué ou non substitué, ou R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone;

R est choisi dans le groupe constitué par les groupes alkyle linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 19 atomes de carbone, les groupes hydrocarbonés mono- ou

polyinsaturés, linéaires ou ramifiés, ayant de trois à 19 atomes de carbone, et les groupes ayant pour formules (II) , (IV) à (XIV) :

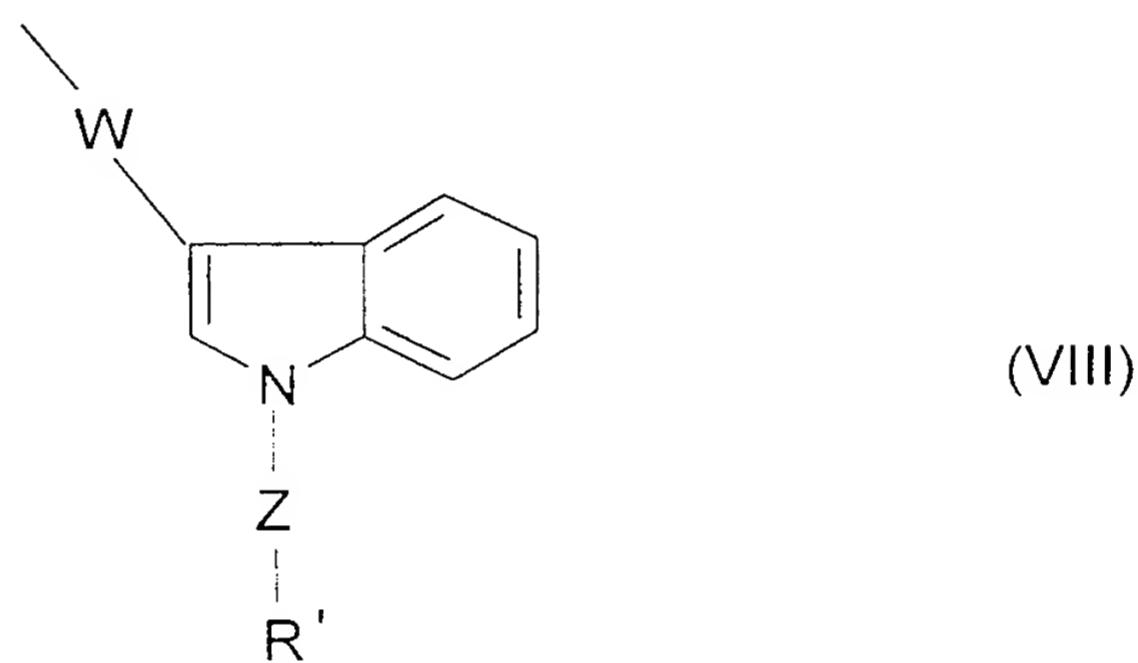
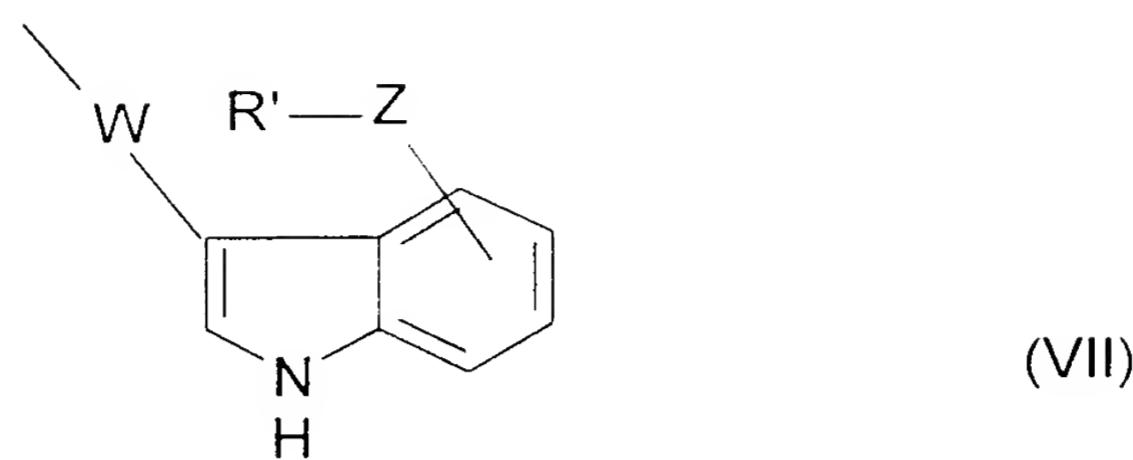


5

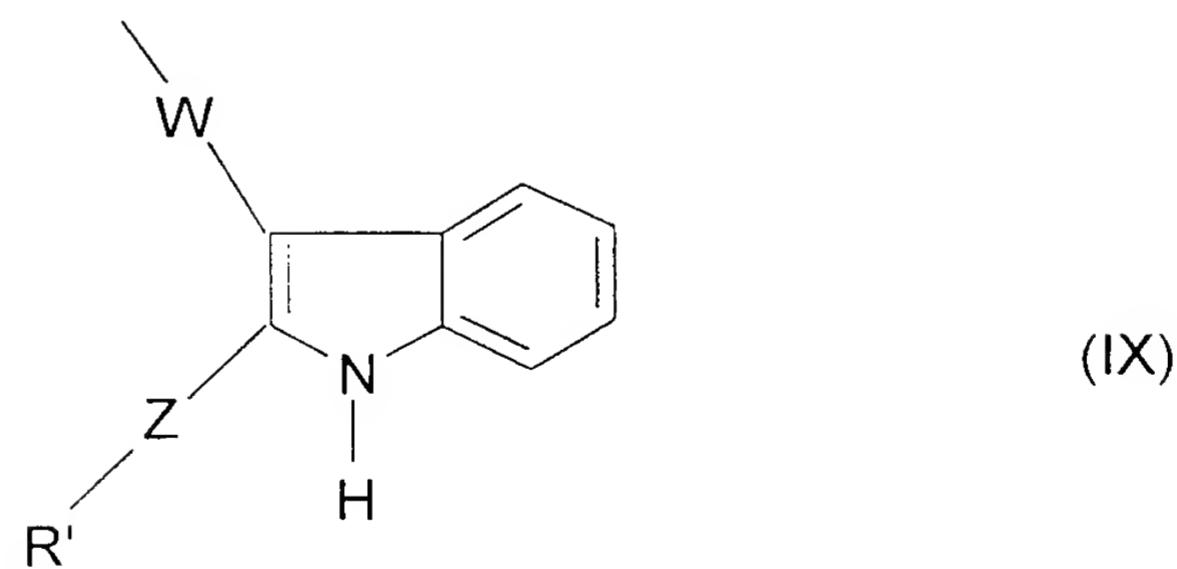


10

40

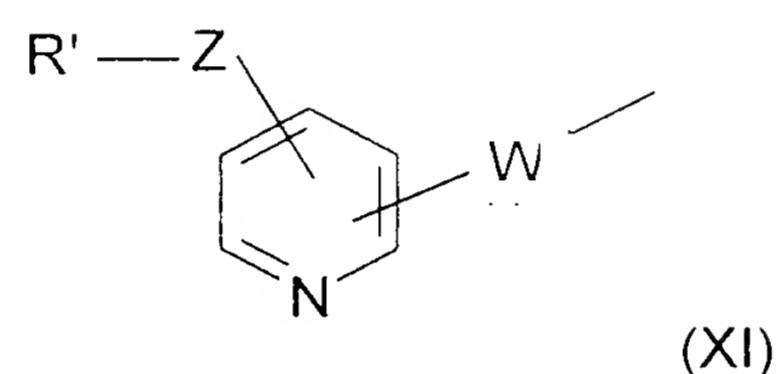
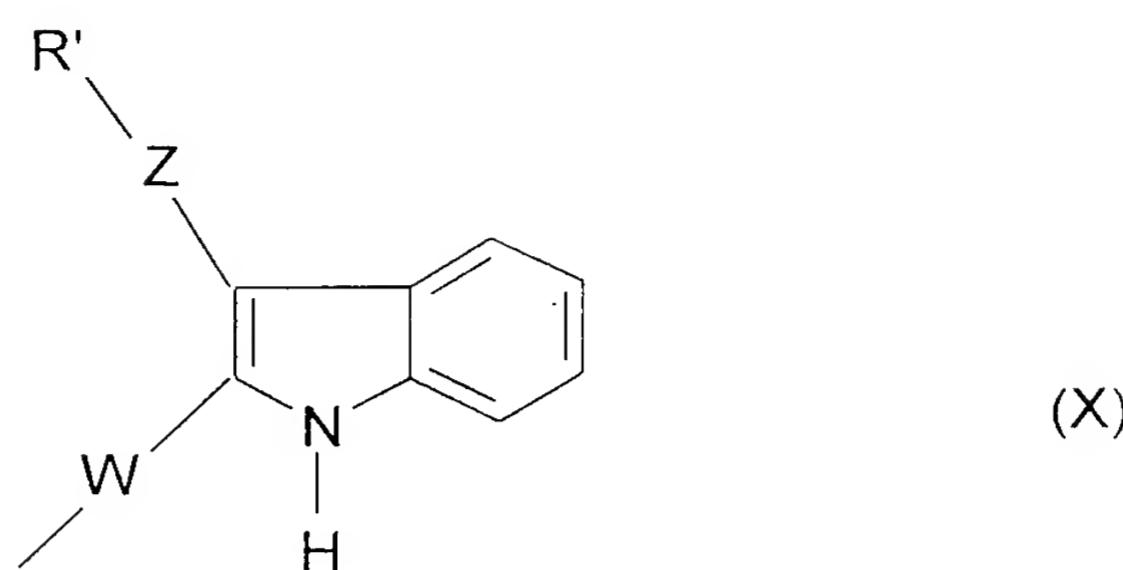


5

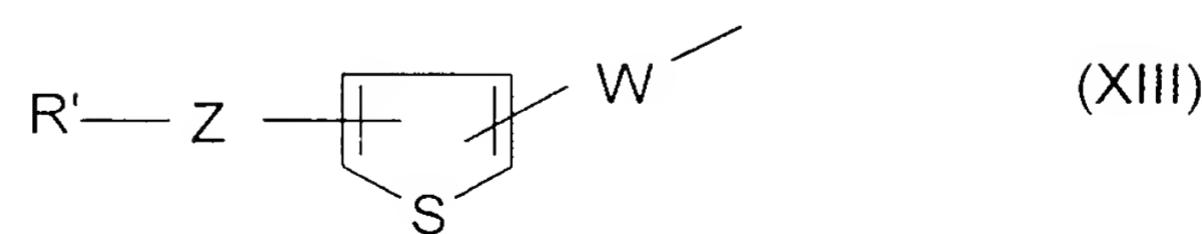
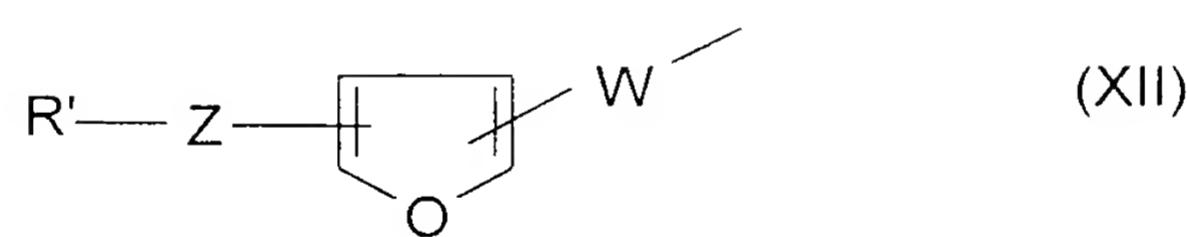


10

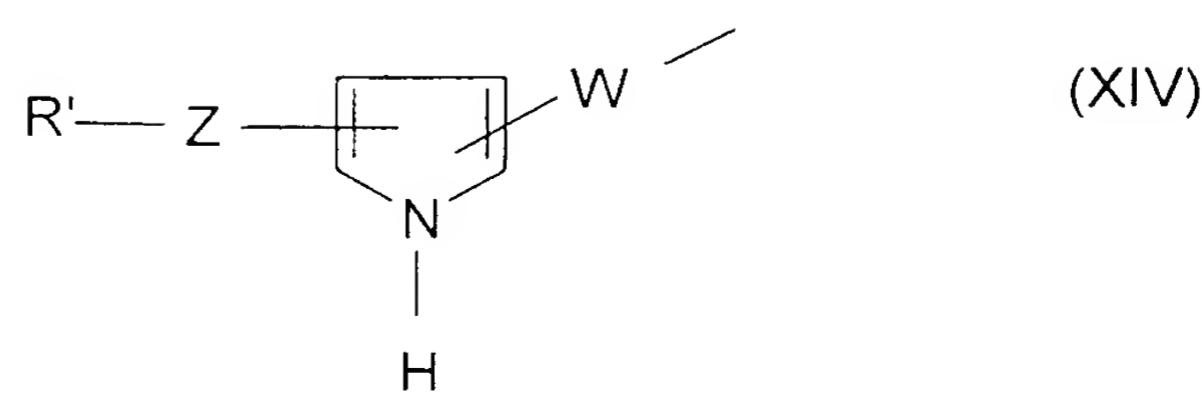
41



5



10



dans lesquelles formules (II) et (IV) à (XIV)

R' est choisi dans le groupe constitué par les groupes alkyle linéaires ou ramifiés, ayant de 1 à 18 atomes de carbone, les groupes polyéther de même longueur, les groupes polyaryle et les groupes aryl-alkyl, aryl-B-alkyl, alkyl-B-alkyl, alkyl-B-aryl et aryl-B-aryl pour lesquels "aryl" représente un groupe aryle ayant de 5 à 10 chaînons, "alkyl" représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 10 atomes de carbone et "B" est choisi dans le groupe constitué par O, S, NH, NR<sub>9</sub>, O-CO, CO-O, NH-CO-O et O-CO-NH avec R<sub>9</sub> représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R'<sub>1</sub> dans la formule (IV) représente l'une des significations possibles de R' avec R' et R'<sub>1</sub> étant identiques ou différents,

Z est choisi dans le groupe constitué par O, S, Se, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> avec n étant un nombre entier compris entre 1 et 6, et NR<sub>8</sub> où R<sub>8</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 10 atomes de carbone;

Z<sub>1</sub> dans la formule (IV) représente l'une des significations possibles de Z avec Z et Z<sub>1</sub> étant identiques ou différents,

W représente NR<sub>7</sub>, avec R<sub>7</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou W représente (CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>)<sub>m</sub> avec m étant un nombre entier ayant une valeur comprise dans la gamme allant de 0 à 6 et avec , lorsque m est différent de 0, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub>, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

y compris les formes tautomères de ce composé,

pour la préparation d'une composition destinée à inhiber l'activité des PLA<sub>2</sub>.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit composé de formule (I) est tel que X est O ou S, avec Y est C=O ou S=O lorsque X est O et Y est C=O lorsque X est S.

3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit composé de formule (I) est tel que X est CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> avec R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone ou un groupe alkényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit composé de formule (I) est tel que X est NH ou NR<sub>o</sub>, R<sub>o</sub> représentant soit un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone soit un groupe alkényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

5. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit composé de formule (I) est tel que Y est CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> avec R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit composé de formule (I) est tel que R est un groupe de l'une des formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus où W représente NR<sub>7</sub>, avec R<sub>7</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou W représente (CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>)<sub>m</sub> avec m étant un nombre entier ayant une valeur comprise dans la gamme allant de 1 à 6, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub>, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit composé de formule (I) est tel que R est un groupe de l'une des formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus où W est (CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>)<sub>m</sub> avec m étant un nombre entier ayant une valeur comprise dans la gamme allant de 1 à 3 et R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub>, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que ledit composé de formule (I) est tel que R est un groupe de l'une des

formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus où W est NR<sub>7</sub> avec R<sub>7</sub> représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit composé de formule (I) est tel que R est un groupe de l'une des formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus où R' comporte en outre au moins un groupe fonctionnel latéral et/ou en position terminale choisi dans le groupe constitué par les groupes fonctionnels alcool, thiol, acide carboxylique, amine, amide et les sels de ceux-ci.

10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit composé de formule (I) est tel que R est un groupe de formule choisie parmi les formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus, Z représentant NR<sub>8</sub> où R<sub>8</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit composé de formule (I) est tel que X ne peut représenter CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> lorsque Y représente CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>.

12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit composé de formule (I) est tel que lorsque R est un groupe de formule choisie parmi les formules (II) à (XIV) ci-dessus, où W est (CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>)<sub>m</sub> avec m ayant la valeur zéro, alors R' est différent d'un groupe méthyle ou éthyle.

13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 6 et 7, caractérisée en ce que ledit composé de formule (I) est choisi dans le groupe constitué par :

- 25 a) la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one;
- b) la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxyphényl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one;
- c) la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxyphénéthyl)-1,2,4[4H ]-oxadiazol-5-one;
- d) la 4,5-dihydro-3-( $\alpha$ -méthyl-4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-
- 30 5-one;
- e) la 4,5-dihydro-3-( $\alpha,\alpha$ -diméthyl-4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one;

- f) la 2,3-dihydro-2-oxo-4-(4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,3,5[3H]-oxathiadiazole;
- g) la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-thiadiazol-5-one;
- h) la 4,5-dihydro-3-(4-(5-indol-1'-ylpentyloxy)benzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one ;
- i) la 4,5-dihydro-3-(2-méthoxy-4-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one ;
- j) la 4,5-dihydro-3-(4-(14-hydroxytétradécyloxy)benzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one ;
- 10 k) la 4,5-dihydro-3-(4-dodécyloxynaphthyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one ; et
- l) la 4,5-dihydro-3-(4-diheptylaminobenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one.

14. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, pour la préparation d'une composition destinée à inhiber l'activité des PLA<sub>2</sub> de groupe II.

15. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, pour la préparation d'une composition destinée à inhiber spécifiquement l'activité des PLA<sub>2</sub> sécrétées non pancréatiques.

16. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, pour la préparation d'une composition destinée au traitement de l'inflammation.

20. Utilisation selon la revendication 16, pour la préparation d'une composition destinée au traitement de l'inflammation chronique.

18. Utilisation selon la revendication 16, pour la préparation d'une composition destinée au traitement de l'inflammation aiguë.

19. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce que la composition est un médicament.

20. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce que la composition est un médicament destiné au traitement d'au moins une pathologie choisie dans le groupe constitué par la polyarthrite rhumatoïde, le choc septique, le collapsus respiratoire, l'hypotension, le syndrome de détresse respiratoire, l'asthme, la rhinite allergique, la lésion aigue du poumon, l'asbestose, l'ischémie, la morbidité cardiovasculaire, la maladie de Crohn, les colites ulcératives, les

inflammations intestinales, la cirrhose, la pancréatite aigue, le psoriasis et les lésions cellulaires et tissulaires de l'ischémie cérébrale et de la schizophrénie.

21. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce que la composition est un médicament destiné au  
5 traitement des troubles rhumatismaux.

22. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce que la composition est une composition cosmétique.

23. Procédé de préparation d'un composé tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce qu'il comprend les  
10 étapes consistant :

a) soit à faire réagir du chlorhydrate d'hydroxylamine sur un dérivé de formule R-CN où R est défini comme précédemment pour former l'oxime intermédiaire correspondant, puis à soumettre cet oxime à une cyclisation par réaction avec un chlorocarbonate (ou chloroformiate) suivie d'un chauffage à  
15 une température suffisante pour obtenir une cyclisation pratiquement complète;

b) soit à faire réagir un halogénure de cyanogène sur un dérivé de formule R-NH<sub>2</sub> où R est défini comme précédemment, pour former le cyanamide substitué correspondant R-NH-CN puis à soumettre ce cyanamide  
20 substitué à l'étape a) ci-dessus;

c) soit à faire réagir un tri(alkyl en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)aluminium et de l'éthylène diamine sur un dérivé de formule R-CO<sub>2</sub>Et où R est défini comme précédemment.

24. Composition pharmaceutique ou cosmétique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 13 et en ce qu'elle comprend en outre au moins un excipient choisi dans le groupe constitué par les excipients pharmaceutiquement acceptables et les excipients cosmétiquement acceptables, étant entendu que X ne peut représenter CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> lorsque Y  
25 30 représente CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>.

25. Composition selon la revendication 24, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable approprié pour une administration de la composition par voie topique.

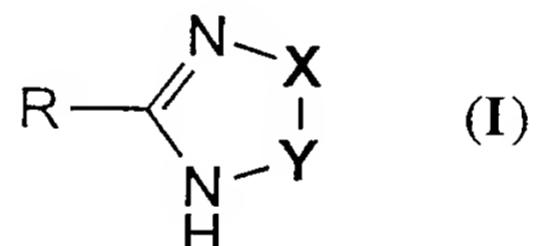
26. Composition selon la revendication 24, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable approprié pour une administration de la composition par voie orale.

27. Composition selon la revendication 24, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable approprié pour une administration de la composition par voie parentérale.

28. Composé de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 13, pour son utilisation en tant que principe thérapeutiquement actif dans un médicament, étant entendu que X ne peut représenter  $CR_1R_2$  lorsque Y représente  $CR_3R_4$ .

29. Composés caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale

15



dans laquelle :

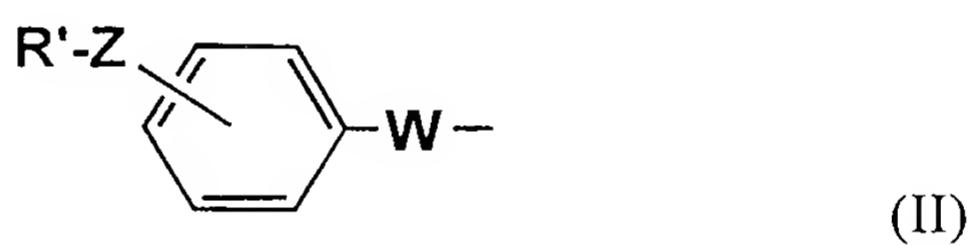
20 X est choisi dans le groupe constitué par O, S, NH,  $NR_o$  et  $CR_1R_2$ ,  $R_o$  représentant soit un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, soit un groupe alkényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,  $R_1$  et  $R_2$  formant ensemble, avec l'atome de carbone de l'hétérocycle,  $C=CR_1'R_2'$  avec  $R_1'$  et  $R_2'$ , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle ou hétérocycle aromatique substitué ou non substitué, ou  $R_1$  et  $R_2$ , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe alkényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone;

Y est choisi dans le groupe constitué par C=O, C=S, S=O et CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> formant ensemble, avec l'atome de carbone de l'hétérocycle, C=CR<sub>3'</sub>R<sub>4'</sub> avec R<sub>3'</sub> et R<sub>4'</sub>, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle

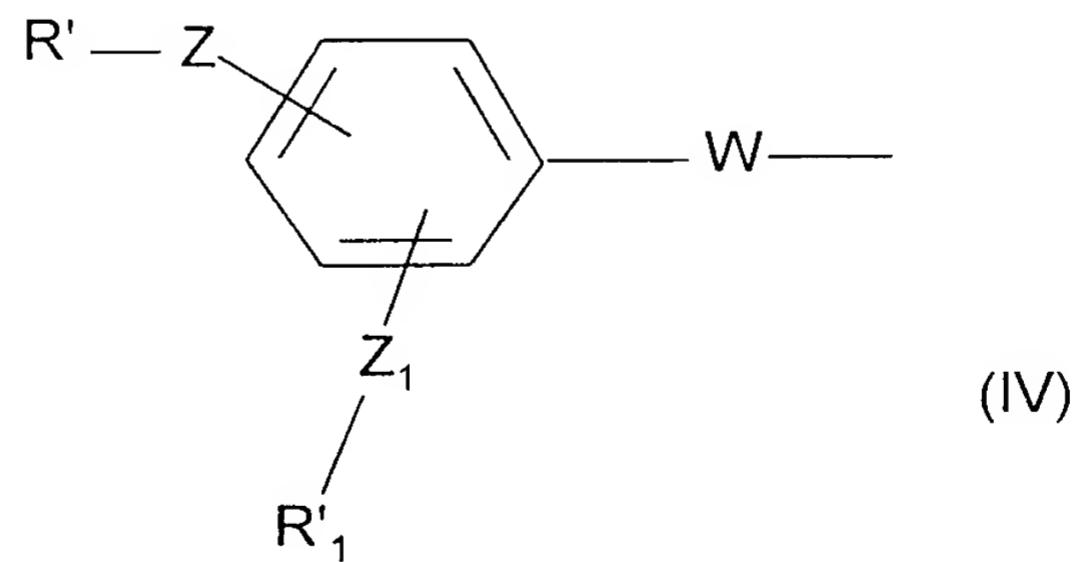
5 linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle ou hétérocycle aromatique substitué ou non substitué, ou R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone;

10 R est choisi dans le groupe constitué par les groupes alkyle linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 19 atomes de carbone, les groupes hydrocarbonés mono- ou polyinsaturés, linéaires ou ramifiés, ayant de trois à 19 atomes de carbone, et les groupes ayant pour formules (II) et (IV) à (XIV) :

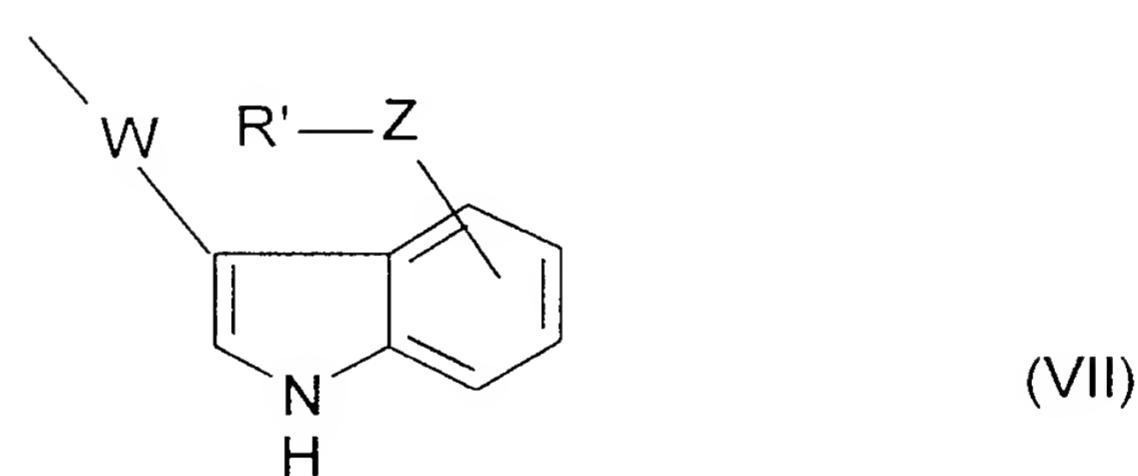
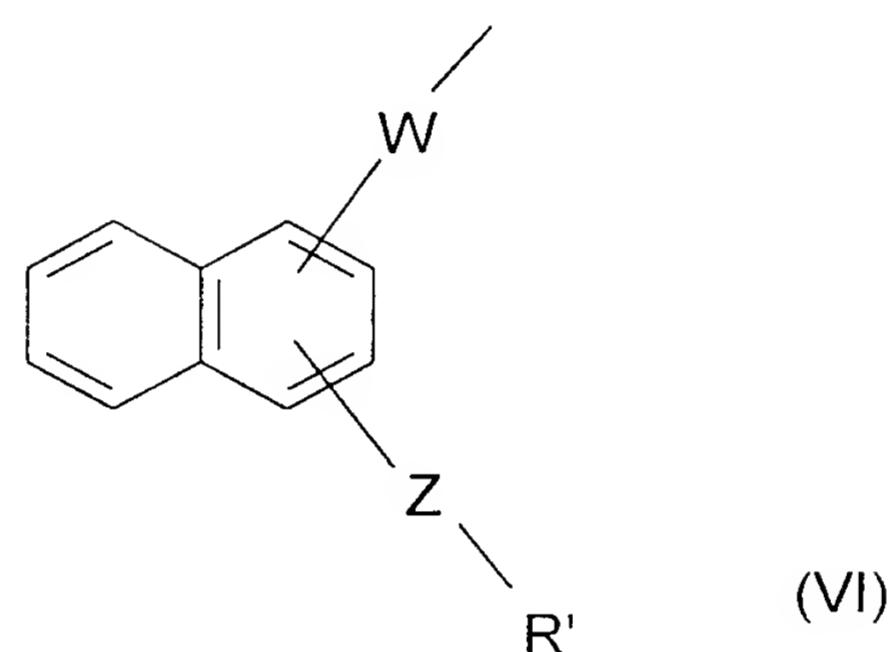
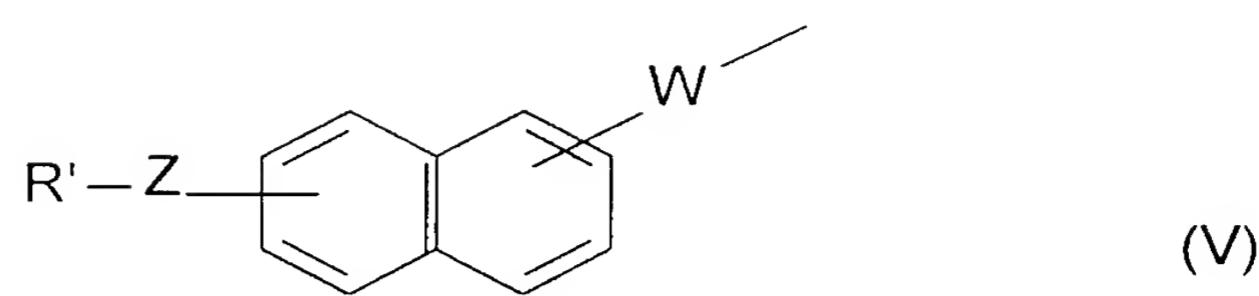
15



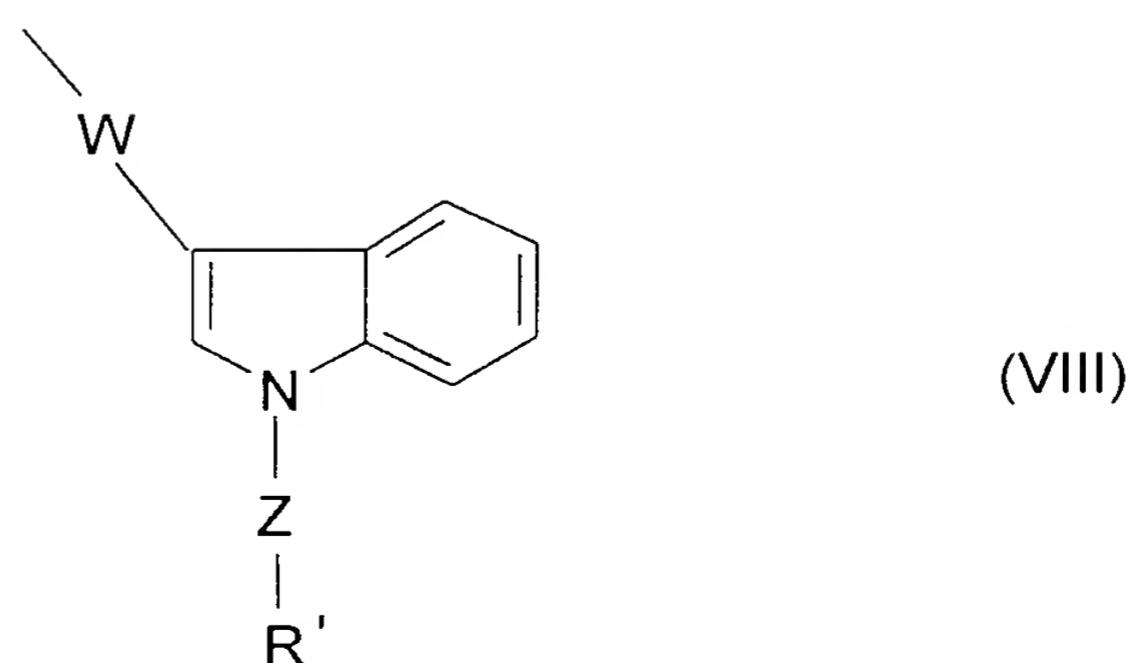
20



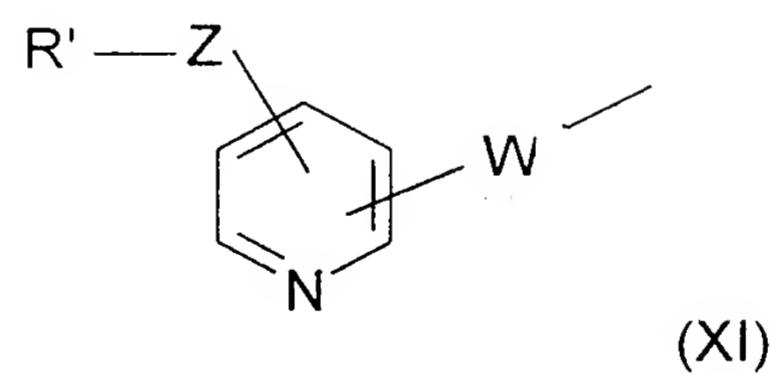
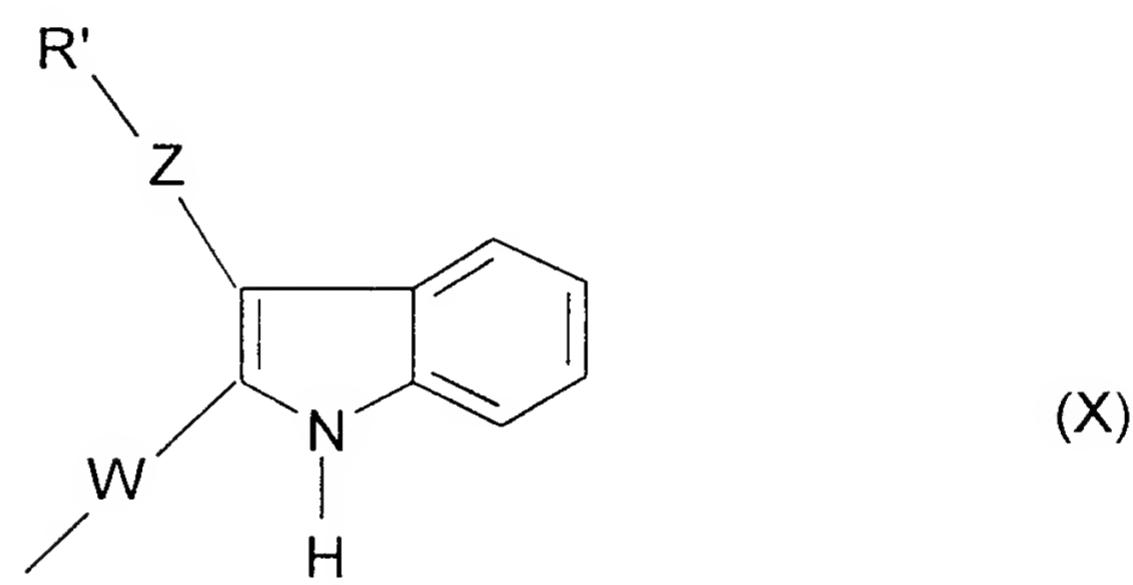
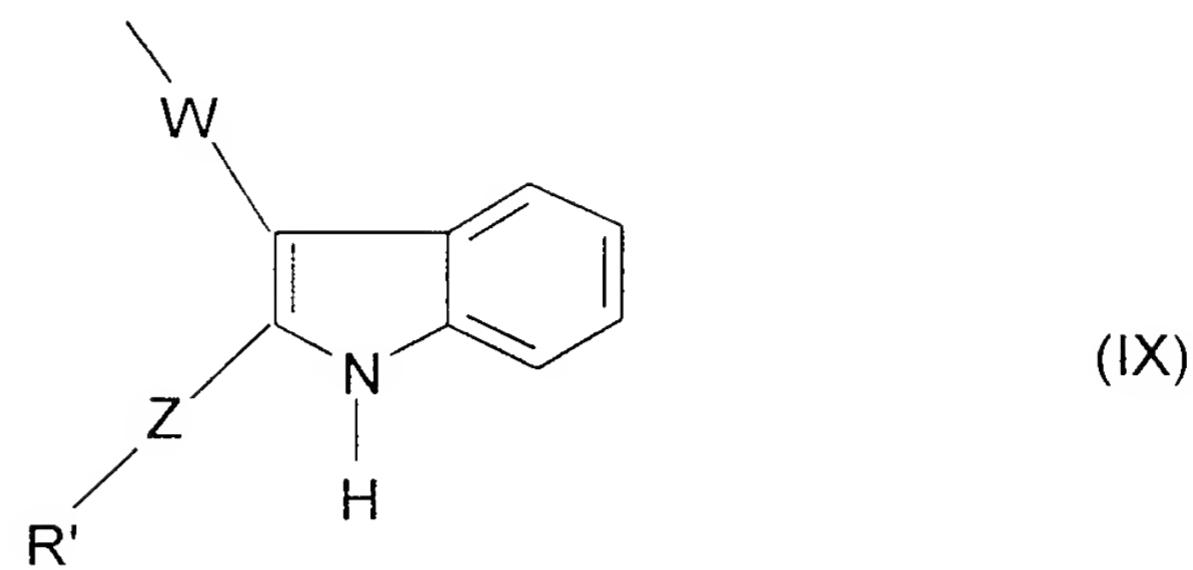
49



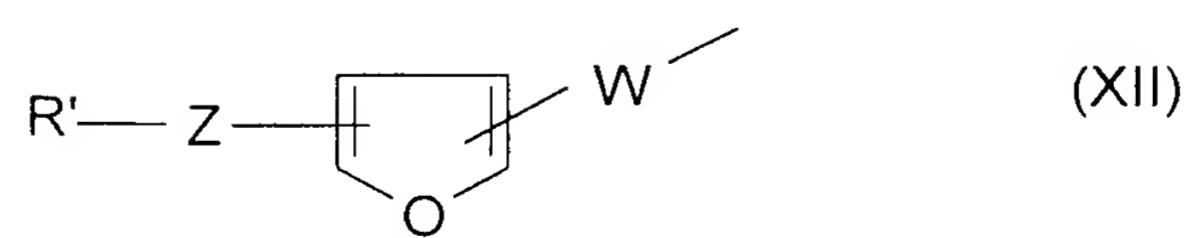
5

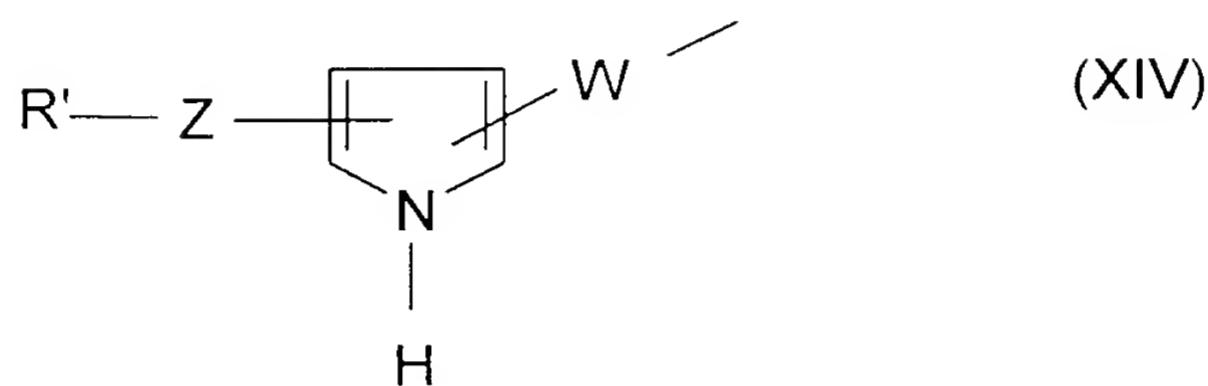
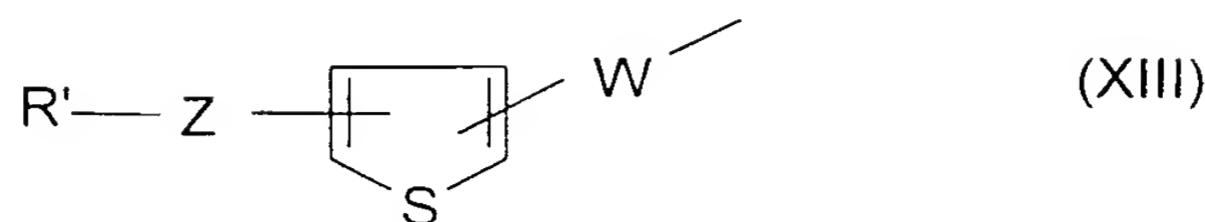


50



5





5

dans lesquelles formules (II) et (IV) à (XIV) :

R' est choisi dans le groupe constitué par les groupes alkyle linéaires ou ramifiés, ayant de 1 à 18 atomes de carbone, les groupes polyéther de même longueur, les 10 groupes polyaryle et les groupes aryl-alkyl, aryl-B-alkyl, alkyl-B-alkyl, alkyl-B-aryl et aryl-B-aryl pour lesquels "aryl" représente un groupe aryle ayant de 5 à 10 chaînons, "alkyl" représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 10 atomes de carbone et "B" est choisi dans le groupe constitué par O, S, NH, NR<sub>9</sub>, O-CO, CO-O, NH-CO-O et O-CO-NH avec R<sub>9</sub> représentant un groupe alkyle linéaire ou 15 ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R'<sub>1</sub> dans la formule (IV) représente l'une des significations possibles de R' avec R' et R'<sub>1</sub> étant identiques ou différents,

20 Z est choisi dans le groupe constitué par O, S, Se, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> avec n étant un nombre entier compris entre 1 et 6, et NR<sub>8</sub> où R<sub>8</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 10 atomes de carbone;

Z<sub>1</sub> dans la formule (IV) représente l'une des significations possibles de Z avec Z et 25 Z<sub>1</sub> étant identiques ou différents,

W représente NR<sub>7</sub>, avec R<sub>7</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou W représente (CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>)<sub>m</sub> avec m étant un nombre entier ayant une valeur comprise dans la 5 gamme allant de 0 à 6 et avec, lorsque m est différent de 0, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub>, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

10 y compris les formes tautomères de ces composés,  
étant entendu que :

- lorsque X est O, S, NH ou NCH<sub>3</sub>, et Y est C=O alors R est différent du groupe éthyle;

- lorsque R est un groupe de formule choisie parmi les formules (II) et (IV) à 15 (XIV) ci-dessus, où W est (CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>)<sub>m</sub> avec m ayant la valeur zéro, alors R' est différent d'un groupe méthyle ou éthyle;

- X ne peut représenter CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> lorsque Y représente CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> ;  
- lorsque X est O et Y est S=O alors R est différent d'un groupe alkyle en C<sub>3</sub>- 20 C<sub>5</sub> linéaire;

- lorsque X est O et Y est C=O, alors R est différent du groupe méthyle ou du groupe butyle linéaire;

- lorsque X est S et Y est C=O alors R est différent du groupe méthyle;  
- lorsque X est NH et Y est C=O alors R est différent du groupe 2-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH .

30. Composés selon la revendication 29, caractérisés en ce que X est O ou S, 25 avec Y est C=O ou S=O lorsque X est O et Y est C=O lorsque X est S.

31. Composés selon la revendication 29, caractérisés en ce que X est CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> avec R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone ou un groupe alkényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

30 32. Composés selon la revendication 29, caractérisés en ce que X est NH ou NR<sub>o</sub>, R<sub>o</sub> représentant soit un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes

de carbone soit un groupe alkényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

33. Composés selon la revendication 29, caractérisés en ce que Y est  $CR_3R_4$  avec R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, représentant un groupe alkyle linéaire ou 5 ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

34. Composés selon l'une quelconque des revendications 29 à 33, caractérisés en ce que R est un groupe de l'une des formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus où W représente NR<sub>7</sub>, avec R<sub>7</sub> représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou W représente 10 (CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>)<sub>m</sub> avec m étant un nombre entier ayant une valeur comprise dans la gamme allant de 1 à 6, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub>, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

35. Composés selon l'une quelconque des revendications 29 à 34, 15 caractérisés en ce que R est un groupe de l'une des formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus où W est (CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>)<sub>m</sub> avec m étant un nombre entier ayant une valeur comprise dans la gamme allant de 1 à 3 et R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub>, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

20 36. Composés selon l'une quelconque des revendications 29 à 34, caractérisés en ce que R est un groupe de l'une des formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus où W est NR<sub>7</sub> avec R<sub>7</sub> représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

37. Composés selon l'une quelconque des revendications 29 à 36, 25 caractérisés en ce que R est un groupe de l'une des formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus où R' comporte en outre au moins un groupe fonctionnel latéral et/ou en position terminale choisi dans le groupe constitué par les groupes fonctionnels alcool, thiol, acide carboxylique, amine, amide et les sels de ceux-ci.

38. Composés selon l'une quelconque des revendications 29 à 37, 30 caractérisés en ce que R est un groupe de formule choisie parmi les formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus, Z représentant NR<sub>8</sub> où R<sub>8</sub> représente un atome

d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

39. Composés selon l'une quelconque des revendications 29, 30, 34 et 35, caractérisés en ce qu'ils sont choisis dans le groupe constitué par :

- 5        a) la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one;
- b) la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxyphényl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one;
- c) la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxyphénéthyl)-1,2,4[4H ]-oxadiazol-5-one;
- 10      d) la 4,5-dihydro-3-( $\alpha$ -méthyl-4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one;
- e) la 4,5-dihydro-3-( $\alpha,\alpha$ -diméthyl-4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one;
- f) la 2,3-dihydro-2-oxo-4-(4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,3,5[3H]-oxathiadiazole;
- 15      g) la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-thiadiazol-5-one;
- h) la 4,5-dihydro-3-(4-(5-indol-1'-ylpentyloxy)benzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one ;
- i) la 4,5-dihydro-3-(2-méthoxy-4-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one ;
- 20      j) la 4,5-dihydro-3-(4-(14-hydroxytétradécyloxy)benzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one ;
- k) la 4,5-dihydro-3-(4-dodécyloxynaphthyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one ; et
- l) la 4,5-dihydro-3-(4-diheptylaminobenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/01386

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 7	A61K31/41	A61K31/433	A61K31/4245	A61P29/00	C07D271/07
C07D291/04	C07D285/08		C07D413/12		

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BABU G ET AL: "Heterocycles from N-ethoxycarbonylthioamides and dinucleophilic reagents. 1. Dihydro-1,2,4-triazolones and 1,2,4-oxadiazolones" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 41, no. 20, 1 October 1976 (1976-10-01), pages 3233-7, XP002129714 the whole document ---	23,29, 30,32
X	DATABASE CROSSFIRE 'Online! Beilstein Institut für Literatur der organischen Chemie; XP002129724 Beilstein Registry Number 213496 & IZV. AKAD. NAUK. ARM. SSR KHIM. NAUKI, vol. 10, 1957, page 357, 359, 360 --- ---	29
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

6 September 2000

25/09/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/01386

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE 'Online! Beilstein Institut für Literatur der organischen Chemie; XP002129725 Beilstein Registry Number 6407690 & HELV. CHIM. ACTA, vol. 63, no. 4, 1980, pages 841-59, ---	29, 32, 34, 38
X	DATABASE CROSSFIRE 'Online! Beilstein Institut für Literatur der organischen Chemie; XP002146754 Beilstein Registry Number 4391124 & J. HETEROCYCL. CHEM., vol. 17, 1980, page 673-8 ---	23, 29, 30
X	DATABASE CROSSFIRE 'Online! Beilstein Institut für Literatur der organischen Chemie; XP002146755 Beilstein Registry Number 115512, 113428 & CHEM. BER., vol. 90, 1957, page 182, 184, 186 ---	23, 29
X	DATABASE CROSSFIRE 'Online! Beilstein Institut für Literatur der organischen Chemie; XP002146756 Beilstein Registry Number 7474754 & J. CHIN. CHEM. SOC. (TAIPEI), vol. 43, no. 1, 1996, pages 83-94, ---	23, 29
X	KUMAMOTO T ET AL: "Effect of 2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and thiosemicarbazones on iodide uptake by the mouse thyroid: the relationship between their structure and anti-thyroid activity" CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 38, no. 9, September 1990 (1990-09), pages 2595-6, XP002146751 the whole document ---	23-29, 32
X	ELLINGBOE J W ET AL: "Antihyperglycemic activity of novel substituted 3H-1,2,3,5-oxathiadiazole 2-oxides" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 35, no. 7, 3 April 1992 (1992-04-03), pages 1176-83, XP002146752 the whole document ---	23-30, 34, 35
		-/--

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/01386

**C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ELLINGBOE J W ET AL: "Antihyperglycemic activity of novel naphthalenyl 3H-1,2,3,5-oxathiadiazole 2-oxides" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 36, no. 17, 20 August 1993 (1993-08-20), pages 2485-93, XP002146753 the whole document ----	23-30, 34,35
X	WO 96 13264 A (ELI LILLY AND COMPANY) 9 May 1996 (1996-05-09) le document en entier, en particulier exemples 5, 11, 11A et 12-16 ----	23-30, 32,34,35
X	WO 95 05368 A (ZENECA LIMITED) 23 February 1995 (1995-02-23) page 28, deux derniers paragraphes ----	23,29,30
A	WO 98 24756 A (ELI LILLY AND COMPANY) 11 June 1998 (1998-06-11) the whole document ----	1
A	EP 0 675 114 A (SHIONOGI & CO., LTD.) 4 October 1995 (1995-10-04) the whole document -----	1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Demande internationale No. PCT/FR 00 01386

### SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Revendications nos.: 23-29, 31-38 (toutes en partie)

La phase initiale de la recherche a mis en évidence un très grand nombre de documents pertinents quant à la question de la nouveauté des revendications 23-29 et 31-38. Tant de documents ont été trouvés qu'il est impossible de déterminer quelles parties de ces revendications peuvent être considérées comme définissant la matière pour laquelle une protection pourrait être légitimement revendiquée (Article 6 PCT). Pour ces raisons, il apparaît qu'une recherche significative sur toute l'étendue de ces revendications et qu'un rapport de recherche complet sont impossibles. Par conséquent, la recherche pour les revendications 23-29 et 31-38 a été limitée aux composés tels que définis dans les revendications 30 et 39, leur préparation et les compositions les contenant selon les revendications.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01386

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 9613264	A 09-05-1996	US	5641796 A		24-06-1997
		AU	3971995 A		23-05-1996
		CA	2203277 A		09-05-1996
		EP	0789570 A		20-08-1997
		JP	10508030 T		04-08-1998
-----	-----	-----	-----	-----	-----
WO 9505368	A 23-02-1995	AU	7193394 A		14-03-1995
		DE	69422379 D		03-02-2000
		DE	69422379 T		11-05-2000
		EP	0664798 A		02-08-1995
		ES	2140543 T		01-03-2000
-----	-----	-----	-----	-----	-----
WO 9824756	A 11-06-1998	AU	5589298 A		29-06-1998
		BR	9713987 A		08-02-2000
		EP	0946495 A		06-10-1999
-----	-----	-----	-----	-----	-----
EP 675114	A 04-10-1995	AU	684316 B		11-12-1997
		AU	7863294 A		04-05-1995
		CA	2151157 A		20-04-1995
		CN	1115576 A		24-01-1996
		WO	9510508 A		20-04-1995
		US	5817826 A		06-10-1998
-----	-----	-----	-----	-----	-----

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De. de Internationale No

PCT/FR 00/01386

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/41 A61K31/433 A61K31/4245 A61P29/00 C07D271/07  
C07D291/04 C07D285/08 C07D413/12

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 A61K A61P C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	BABU G ET AL: "Heterocycles from N-ethoxycarbonylthioamides and dinucleophilic reagents. 1. Dihydro-1,2,4-triazolones and 1,2,4-oxadiazolones" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 41, no. 20, 1 octobre 1976 (1976-10-01), pages 3233-7, XP002129714 Le document en entier ---	23, 29, 30, 32
X	DATABASE CROSSFIRE 'en ligne! Beilstein Institut für Literatur der organischen Chemie; XP002129724 Beilstein Registry Number 213496 & IZV. AKAD. NAUK. ARM. SSR KHIM. NAUKI, vol. 10, 1957, page 357, 359, 360 --- ---	29 ---

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent  
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date  
"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)  
"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens  
"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention  
"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément  
"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier  
"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

6 septembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

25/09/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Allard, M

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De: .de Internationale No

PCT/FR 00/01386

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DATABASE CROSSFIRE 'en ligne! Beilstein Institut für Literatur der organischen Chemie; XP002129725 Beilstein Registry Number 6407690 & HELV. CHIM. ACTA, vol. 63, no. 4, 1980, pages 841-59, ---	29, 32, 34, 38
X	DATABASE CROSSFIRE 'en ligne! Beilstein Institut für Literatur der organischen Chemie; XP002146754 Beilstein Registry Number 4391124 & J. HETEROCYCL. CHEM., vol. 17, 1980, page 673-8 ---	23, 29, 30
X	DATABASE CROSSFIRE 'en ligne! Beilstein Institut für Literatur der organischen Chemie; XP002146755 Beilstein Registry Number 115512, 113428 & CHEM. BER., vol. 90, 1957, page 182, 184, 186 ---	23, 29
X	DATABASE CROSSFIRE 'en ligne! Beilstein Institut für Literatur der organischen Chemie; XP002146756 Beilstein Registry Number 7474754 & J. CHIN. CHEM. SOC. (TAIPEI), vol. 43, no. 1, 1996, pages 83-94, ---	23, 29
X	KUMAMOTO T ET AL: "Effect of 2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and thiosemicarbazones on iodide uptake by the mouse thyroid: the relationship between their structure and anti-thyroid activity" CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 38, no. 9, septembre 1990 (1990-09), pages 2595-6, XP002146751 le document en entier ---	23-29, 32
X	ELLINGBOE J W ET AL: "Antihyperglycemic activity of novel substituted 3H-1,2,3,5-oxathiadiazole 2-oxides" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 35, no. 7, 3 avril 1992 (1992-04-03), pages 1176-83, XP002146752 le document en entier ---	23-30, 34, 35
		-/-

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Document de l'Organisation Internationale No

PCT/FR 00/01386

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	ELLINGBOE J W ET AL: "Antihyperglycemic activity of novel naphthalenyl 3H-1,2,3,5-oxathiadiazole 2-oxides" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 36, no. 17, 20 août 1993 (1993-08-20), pages 2485-93, XP002146753 Le document en entier ---	23-30, 34, 35
X	WO 96 13264 A (ELI LILLY AND COMPANY) 9 mai 1996 (1996-05-09) Le document en entier, en particulier exemples 5, 11, 11A et 12-16 ---	23-30, 32, 34, 35
X	WO 95 05368 A (ZENECA LIMITED) 23 février 1995 (1995-02-23) page 28, deux derniers paragraphes ---	23, 29, 30
A	WO 98 24756 A (ELI LILLY AND COMPANY) 11 juin 1998 (1998-06-11) Le document en entier ---	1
A	EP 0 675 114 A (SHIONOGI & CO., LTD.) 4 octobre 1995 (1995-10-04) Le document en entier -----	1

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De. /de Internationale No

PCT/FR 00/01386

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)			Date de publication
WO 9613264 A	09-05-1996	US	5641796 A		24-06-1997
		AU	3971995 A		23-05-1996
		CA	2203277 A		09-05-1996
		EP	0789570 A		20-08-1997
		JP	10508030 T		04-08-1998
-----					
WO 9505368 A	23-02-1995	AU	7193394 A		14-03-1995
		DE	69422379 D		03-02-2000
		DE	69422379 T		11-05-2000
		EP	0664798 A		02-08-1995
		ES	2140543 T		01-03-2000
-----					
WO 9824756 A	11-06-1998	AU	5589298 A		29-06-1998
		BR	9713987 A		08-02-2000
		EP	0946495 A		06-10-1999
-----					
EP 675114 A	04-10-1995	AU	684316 B		11-12-1997
		AU	7863294 A		04-05-1995
		CA	2151157 A		20-04-1995
		CN	1115576 A		24-01-1996
		WO	9510508 A		20-04-1995
		US	5817826 A		06-10-1998
-----					